

**KOMBINATIONSCHEMOTHERAPIE MIT VINCRISTIN ,  
MITOXANTRON UND CYCLOPHOSPHAMID ( VMC )  
ALS ERSTE ZYTOSTATISCHE BEHANDLUNGS -  
MASSNAHME BEI PATIENTINNEN MIT  
METASTASIERTEM MAMMAKARZINOM**

**BEATE ELISABETH THALLER**

**1987**

Disbui. München





Digitized by the Internet Archive  
in 2026



Aus der Medizinischen Klinik III im Klinikum Großhadern  
der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. W. Wilmanns

Kombinationschemotherapie mit Vincristin, Mitoxantron und  
Cyclophosphamid (VMC) als erste zytostatische Behandlungs-  
maßnahme bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Beate Elisabeth Thaller

aus

Ingolstadt

Jahr

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr.med. K. Possinger

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. E. R. Weissenbacher

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 02.07.1987

### Danksagung

Bei meinem Doktorvater, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. K. Possinger, bedanke ich mich herzlichst für die zahlreichen Anregungen und die stets aufmerksame Betreuung, die mir bei der Erstellung der Arbeit eine wertvolle Hilfe war.



## Inhalt

|                                                                     | Seite |
|---------------------------------------------------------------------|-------|
| 1. Einleitung                                                       | 1     |
| 1.1. Wirkungsmechanismus                                            | 1     |
| 1.2. Klinische Pharmakologie und Pharmakokinetik                    | 2     |
| 1.3. Vorklinische Untersuchungen                                    | 4     |
| 1.3.1. Effektivität                                                 | 4     |
| 1.3.2. Toxizität                                                    | 6     |
| 1.4. Klinische Phase-I-Untersuchungen                               | 9     |
| 1.4.1. Toxizität                                                    | 9     |
| 1.4.1.1. Hämatologische Toxizität                                   | 9     |
| 1.4.1.2. Nicht-hämatologische Toxizität                             | 10    |
| 1.4.1.3. Kardiotoxizität                                            | 11    |
| 1.4.2. Effektivität                                                 | 12    |
| 1.5. Phase-II-Untersuchungen                                        | 13    |
| 1.5.1. Monotherapie beim metastasierten Mammakarzinom               | 13    |
| 1.5.1.1. Effektivität                                               | 13    |
| 1.5.1.2. Toxizität                                                  | 15    |
| 1.5.1.2.1. Hämatologische Toxizität                                 | 15    |
| 1.5.1.2.2. Nicht-hämatologische Toxizität                           | 16    |
| 1.5.1.2.3. Kardiotoxizität                                          | 18    |
| 1.5.2. Vergleich von Mitoxantron mit Adriamycin in der Monotherapie | 19    |
| 1.5.2.1. Toxizität                                                  | 19    |
| 1.5.2.2. Effektivität                                               | 22    |

|                                                                                                                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2. Phase-II-Studie: Kombinationschemotherapie mit Vincristin, Mitoxantron und Cyclophosphamid (VMC) als erste zytostatische Behandlungsmaßnahme bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom | 25 |
| 2.1. Ziele                                                                                                                                                                                        | 25 |
| 2.2. Patientinnen und Methode                                                                                                                                                                     | 26 |
| 2.2.1. Aufnahmekriterien                                                                                                                                                                          | 26 |
| 2.2.2. Ausschlußkriterien                                                                                                                                                                         | 27 |
| 2.2.3. Behandlungsplan                                                                                                                                                                            | 28 |
| 2.2.4. Studienparameter                                                                                                                                                                           | 29 |
| 2.2.4.1. Basiserhebung                                                                                                                                                                            | 29 |
| 2.2.4.2. Erhebung vor jedem Therapiezyklus                                                                                                                                                        | 31 |
| 2.2.4.3. Staging                                                                                                                                                                                  | 32 |
| 2.2.5. Kriterien zur Beurteilung des Behandlungserfolges                                                                                                                                          | 32 |
| 2.2.6. Kriterien zur Beurteilung der Toxizität                                                                                                                                                    | 34 |
| 2.2.6.1. Hämatologische Toxizität                                                                                                                                                                 | 34 |
| 2.2.6.2. Nicht-hämatologische Toxizität                                                                                                                                                           | 35 |
| 2.2.6.3. Kardiotoxizität                                                                                                                                                                          | 36 |
| 2.2.7. Kriterien für den Therapieabbruch                                                                                                                                                          | 37 |
| 2.2.8. Patientencharakteristika                                                                                                                                                                   | 37 |
| 2.3. Behandlungsergebnisse                                                                                                                                                                        | 41 |
| 2.3.1. Auswertung des Behandlungserfolges                                                                                                                                                         | 41 |
| 2.3.1.1. Remissionsquoten und -dauer                                                                                                                                                              | 41 |
| 2.3.1.2. Überlebenszeiten                                                                                                                                                                         | 44 |

|               |                                                                                                                            |    |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.3.2.        | Auswertung der Toxizität                                                                                                   | 47 |
| 2.3.2.1.      | Hämatologische Toxizität                                                                                                   | 47 |
| 2.3.2.2.      | Nicht-hämatologische Toxizität                                                                                             | 54 |
| 2.3.2.3.      | Kardiotoxizität                                                                                                            | 58 |
| 2.3.3.        | Auswertung der Selbsteinstufung der<br>Lebensqualität nach Priestman und Baum (49)                                         | 59 |
| 3. Diskussion |                                                                                                                            |    |
| 3.1.          | Studienvergleiche                                                                                                          | 62 |
| 3.1.1.        | Behandlungserfolg                                                                                                          | 62 |
| 3.1.2.        | Toxizität                                                                                                                  | 64 |
| 3.1.2.1.      | Hämatologische Toxizität                                                                                                   | 64 |
| 3.1.2.2.      | Nicht-hämatologische Toxizität                                                                                             | 64 |
| 3.1.2.3.      | Kardiotoxizität                                                                                                            | 65 |
| 3.2.          | Zusammenfassung bisher aufgetretener<br>kardialer Nebenwirkungen                                                           | 66 |
| 3.3.          | Vergleich von Mitoxantron mit Adriamycin<br>in der primären Kombinationschemotherapie<br>beim metastasierten Mammakarzinom | 67 |
| 3.3.1.        | Toxizität                                                                                                                  | 67 |
| 3.3.2.        | Behandlungserfolg                                                                                                          | 68 |
| 4.            | Ausblick                                                                                                                   | 69 |
| 5.            | Anhang                                                                                                                     | 71 |
| 6.            | Literatur                                                                                                                  | 99 |



## 1. Einleitung

Mitoxantron, 1,4-Dihydroxy-5,8-bis[[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]amino]-9,10-anthracendion dihydrochlorid (Abb. 4, s. Anhang) ist ein synthetisches Anthrachinonderivat, dessen zytotoxische Wirkung in zahlreichen in-vitro Untersuchungen unter Verwendung verschiedener Testmodelle und Tumorzelllinien geprüft wurde (4, 11, 32, 53, 54, 65, 69).

In-vivo konnte die antiproliferative Wirkung in verschiedenen Tiermodellen an transplantierten Tumorzelllinien bestätigt werden (25, 30, 32, 55).

Im folgenden soll zunächst kurz auf den Wirkungsmechanismus, die klinische Pharmakologie und Pharmakokinetik eingegangen werden.

### 1.1. Wirkungsmechanismus

In-vitro Untersuchungen weisen darauf hin, daß das planare, elektronenreiche Chromophor des Anthrachinons in DNA-Basensequenzen interkaliert.

Zusätzlich geht die Substanz eine schwächere, elektrostatische Bindung mit den basischen Aminogruppen ihrer Seitenketten und den Phosphatgruppen der DNA ein (17, 19, 24).

Mitoxantron verursacht Einzel- und Doppelstrangbrüche der DNA (10, 19, 60).

Es inhibiert die DNA- und RNA-Synthese (19, 24, 66).

Es bewirkt einen ausgeprägten Wachstumsstillstand in der G2-

Teilungsphase, ist aber nicht zellzyklusphasenspezifisch (19, 61).

Der exakte Wirkungsmechanismus von Mitoxantron ist letztlich noch unklar.

## 1.2. Klinische Pharmakologie und Pharmakokinetik

Bei Untersuchungen zur klinischen Pharmakologie und Pharmakokinetik kamen Alberts et al. (1) und Ehninger et al. (22) zu weitgehend übereinstimmenden Ergebnissen:

Beide Autoren beschrieben die Elimination aus dem Plasma mit einem 3-Kompartiment-Modell.

Die durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) mit einer unteren Nachweisgrenze von 1 ng/ml bestimmte initiale Phase der Plasmaclearance war niedrig.

Bei Alberts (1) betrug  $t_{1/2}^{\alpha}$  im Durchschnitt 0,1 h,  $t_{1/2}^{\beta}$  1 h.  
 Ehninger (22) bestimmte im Mittel für  $t_{1/2}^{\alpha}$  0,14 h, für  $t_{1/2}^{\beta}$  3,12 h.

Die terminale Plasmahalbwertszeit  $t_{1/2}^{\gamma}$  war dagegen sehr lang. Alberts et al. (1) ermittelten 42,6 h, Ehninger et al. (22) sogar 214,8 h.

Die totale Körperclearancerate wurde von Ehninger (22) mit 358,1 ml/min angegeben.

Die durchschnittliche Plasmaclearancerate lag in den Untersuchungen von Alberts (1) bei 0,57 l/min/m<sup>2</sup>.

Das Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments ( $V_c$ )

betrug  $12,2 \text{ l/m}^2$ , während das Verteilungsvolumen ( $V_D$ ) gemäß  $t_{1/2}$  mit  $1875 \text{ l/m}^2$  sehr groß war (1).

Ehninger (22) gab demgegenüber ein Verteilungsvolumen von  $3792 \text{ l}$  im Steady State an.

Aufgrund des großen Verteilungsvolumens und der langen terminalen Plasmahalbwertszeit wird Mitoxantron nur sehr langsam aus dem Gewebe freigesetzt:

35 Tage nach einmaliger i.v.-Applikation von  $12 \text{ mg/m}^2$  radioaktiv markierten Mitoxantrons enthielten Organproben bei der Autopsie noch 15 % der verabreichten Dosis. Am stärksten wurde die Substanz in der Leber angereichert, gefolgt von Knochenmark, Herz, Lunge, Milz, Niere und Schilddrüse in abnehmender Reihenfolge (1).

Die Metabolisierung von Mitoxantron wurde ebenfalls von Alberts et al. (1) und Ehninger et al. (21, 22) eingehend untersucht:

Wie auch bei den Anthrazyklinen erfolgt die Hauptausscheidung über die Leber.

Dies konnte Ehninger (21) durch Untersuchungen an isolierter Rattenleber klar aufzeigen.

Auch Alberts (1) fand eine vorwiegend biliäre Elimination von Mitoxantron: Er konnte beim Menschen sogar 120 Stunden nach Applikation 18 % der Dosis im Stuhl nachweisen, während nur 10 % der Dosis im Urin ausgeschieden wurde.

Die renale Clearance betrug  $70 \text{ ml/min}$  (1).

Demgegenüber ermittelte Ehninger (22) eine renale Clearance-rate von  $26 \text{ ml/min}$ , die zu einer Ausscheidung von 4,4 % der verabreichten Dosis in 48 Stunden führte.



Wegen der vorwiegend biliären Ausscheidung von Mitoxantron dürfte eine Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht notwendig sein (1, 37).

Bei schweren Leberfunktionsstörungen sollte jedoch die Dosis aufgrund der Gefahr kumulativer Toxizität reduziert werden (14, 37).

Insgesamt verteilt sich Mitoxantron sehr rasch ins Gewebe, aus dem es dann nur sehr langsam wieder freigesetzt wird.

Das große Verteilungsvolumen wiederum zeigt die ausgeprägte Gewebegängigkeit der Substanz an, was wiederum der Grund für die relativ geringen Nebenwirkungen (s. u.) sein könnte.

Ergebnisse vorklinischer in-vitro und in-vivo Untersuchungen zur Wirksamkeit und Toxizität von Mitoxantron werden im folgenden zusammengefaßt.

### 1.3. Vorklinische Untersuchungen

#### 1.3.1. Effektivität

Im in-vitro Tumorstammzell-Assay nach Hamburger und Salmon (27, 28) zeigte Mitoxantron breite zytostatische Wirksamkeit bei menschlichen Adenokarzinomen der Lunge, kleinzelligen Bronchialkarzinomen, Melanomen, non-Hodgkin-Lymphomen, HNO-Tumoren, Weichteilsarkomen, Gallengangs-, Mamma-, Ovarial-, und Magenkarzinomen.

Keinerlei Aktivität wurde hingegen bei Kolonkarzinomen festgestellt (4, 53, 54, 65, 69).

Zu grundsätzlich gleichen Ergebnissen kamen Cowan et al. (11). Sie untersuchten die Wirksamkeit von Mitoxantron an Tumorproben von 1257 Patienten bei 19 verschiedenen Malignomtypen - ebenfalls im in-vitro Tumorstammzell-Assay nach Hamburger und Salmon (27, 28). Auch sie fanden, daß Mitoxantron bei Kolon- und Nierenzellkarzinomproben unwirksam war.

Der Vergleich der Zytotoxizität von Mitoxantron und Adriamycin erbrachte bei P388 Leukämiezellen für Mitoxantron eine 20fach höhere Wirkung als für Adriamycin. Die Expositionsdauer war hierbei für Mitoxantron im Gegensatz zu Adriamycin von geringerer Bedeutung (32).

Wie von den in-vitro Untersuchungen zu erwarten war, zeigte sich sowohl für Mitoxantron als auch für Adriamycin in Tierversuchen ein breites zytostatisches Wirkungsspektrum: So ergab sich für beide Substanzen bei der P388 und L1210 Leukämie, beim Lewis-lung-Karzinom, beim B16 Melanom, bei verschiedenen Mamma-, Ovarial-, und Kolonkarzinomzellen gleiche Wirksamkeit (25, 32, 55).

Zu demselben Ergebnis kamen Inoue et al. (30) bei Untersuchungen an menschlichen Tumortransplantaten auf Nacktmäusen: Es zeigte sich kein Wirkungsunterschied zwischen Mitoxantron und Adriamycin.

### 1.3.2. Toxizität

Zur Ermittlung der Toxizität von Mitoxantron wurden umfangreiche Untersuchungen an Mäusen, Ratten, Hunden und Affen durchgeführt (31).

Bei der LD 50 und LD 10 Dosisfindung traten bei allen Spezies die gleichen Nebenwirkungen auf, nämlich übermäßiger Speichelfluß, Erbrechen, Diarrhoe, Anorexie, verminderte Gewichtszunahme, Körpergewichtsabnahme, fokale Alopezie und Extremitäten- und Pfotenödeme an Injektions- und Fixationsstellen.

Ebenso wurde von einem dosisabhängigen Abfall der Erythrozyten-, der Leukozyten- und der Retikulozytenzahl berichtet. Diese Blutbildveränderungen waren vorübergehend und normalisierten sich im allgemeinen 21 Tage nach Dosisapplikation. Es wurden keine nennenswerten Alterationen der Serumchemieparameter beobachtet.

Bei post-mortem Untersuchungen fand man blaue Organverfärbungen. Lymphgewebe zeigte Veränderungen wie vermindertes Organgewicht und lymphozytäre Erschöpfung. Bei allen Ratten wurden Degeneration und Nekrosen des Gastrointestinal-epithels festgestellt (31).

Zur Ermittlung der Toxizität von Mitoxantron im Vergleich zu der strukturell verwandten Substanz Adriamycin (Abb. 5, s. Anhang) wurden Untersuchungen an Beagle-Hunden durchgeführt (31).

Die Hunde, denen Adriamycin verabreicht wurde (die Hälfte der letalen Einzeldosis, intravenös, alle drei Wochen, neun Zyklen), zeigten folgende Nebenwirkungen: Abfall der peripheren Leukozytenzahl, Alopezie, EKG-Veränderungen und Anstieg des kardiospezifischen Enzyms CK-MB.

Die Leukozytenwerte normalisierten sich bis kurz vor der nächsten Adriamycingabe.

Die EKG-Veränderungen, die gegen Ende der Studie beobachtet wurden, bestanden in Reduktion und Verbreiterung des QRS-Komplexes, T-Negativität, ektopischen Kammererregungen, Sinustachykardie, linksventrikulären Überleitungsstörungen und Verbreiterung der P-Welle.

Die Hunde, denen Mitoxantron appliziert wurde (die Hälfte der letalen Einzeldosis, intravenös, alle drei Wochen, zehn Zyklen), zeigten ein ähnliches Verhalten der Leukozytenwerte, wie die Hunde, die Adriamycin bekamen.

Alopezie, Anstieg des kardiospezifischen Enzyms CK-MB und EKG-Veränderungen traten jedoch nicht auf.

Mit klinischen Zeichen der kongestiven Kardiomyopathie starben zwischen Tag 154 und Tag 173 drei der sechs Hunde, die Adriamycin erhalten hatten.

Die licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen des Hundemyokards nach Adriamycinbehandlung ergaben die gleichen Läsionen, die bereits als für den Menschen typisch beschrieben worden sind (Verlust der zytoplasmatischen Myofibrillen, vakuoläre Degeneration, Verschlimmerung mit kumulativer Dosis) (6, 7, 31).

Bei keinem der Hunde, denen Mitoxantron verabreicht worden

war, wurden kardiale Nebenwirkungen beobachtet.

Die ultrastrukturellen Veränderungen des Myokards bestanden in einer mäßig ausgeprägten Dilatation des sarkoplasmatischen Retikulums, die nicht mit kumulativer Dosis fortschritt (31).

Was die Kardiotoxizität von Adriamycin betrifft, so scheint hierfür die Bildung freier Radikale für die Zellschädigung von erheblicher Bedeutung zu sein (16, 39, 48).

Die Schädigung des Herzmuskels durch freie Radikale scheint darauf zu beruhen, daß die Herzmuskulatur einerseits einen ausgeprägten Mangel an Katalase aufweist und andererseits eine spezielle mitochondriale Glutathionperoxidase besitzt, die bei Anthrazyklingabe depletiert wird. Die membran-schädigende Wirkung der Anthrazykline beruht auf der Interaktion mit Membranlipiden und mitochondrialen Enzymsystemen (48, 51).

Eine Reihe experimenteller Studien (15, 19, 33, 39, 40, 56) hat ergeben, daß Mitoxantron nur eine geringe Tendenz zur Aktivierung freier Radikale hat und daß es gleichzeitig die Lipidperoxidation hemmt - beides biochemische Reaktionen, die für die Entstehung der Anthrazyklin-spezifischen Kardiotoxizität mitverantwortlich gemacht werden.

Über Untersuchungen zur klinischen Toxizität von Mitoxantron wird im folgenden berichtet.

## 1.4. Klinische Phase-I-Untersuchungen

### 1.4.1. Toxizität

#### 1.4.1.1. Hämatologische Toxizität

Dosislimitierende Toxizität in Phase-I-Untersuchungen (3, 8, 44, 63, 64) an Patienten mit soliden Tumoren war die Leukozytensuppression. Sie war jedoch reversibel und führte in keiner Studie zu bedrohlichen Komplikationen.

Bei Patienten, die mehrfach chemotherapeutisch vorbehandelt waren, war die Myelosuppression stärker ausgeprägt (8).

Thrombozytopenien traten selten auf. Zu einem Absinken unter <sup>3</sup> 40 000 Thrombozyten/mm kam es in keiner Studie.

Grüner et al. (26) weisen in einem ausführlichen Übersichtsartikel über Phase-I-Prüfungen darauf hin, daß die Knochenmarkdepression die dosislimitierende Toxizität der Therapie darstellt.

Während die Erythrozyten- und Thrombozytenproduktion nur wenig beeinträchtigt wurde, kam es zu einem deutlichen Abfall der Leukozyten.

Dosislimitierende Abweichungen anderer Laborwerte wurden in den Phase-I-Untersuchungen nicht festgestellt.

Infektionen infolge der Verabreichung von Mitoxantron wurden nicht beschrieben.

#### 1.4.1.2. Nicht-hämatologische Toxizität

Als nicht-hämatologische Nebenwirkungen fanden sich in den Phase-I-Studien (3, 8, 44, 63, 64) vorwiegend geringgradige Übelkeit und Erbrechen, die bei etwa 10 - 30 % der Patienten auftraten.

In Tabelle 1 sind die unerwünschten Wirkungen von Mitoxantron aufgelistet, die bei 83 Patienten der Phase-I-Untersuchungen aufgetreten waren (26).

Nahezu alle Patienten gaben eine blaugrüne Urinverfärbung in den ersten 24 Stunden nach Verabreichung von Mitoxantron an (26).

Bei fünf Patienten bildete sich nach der Infusion von Mitoxantron ein Paravasat. Dabei kam es in keinem Fall zu lokalen Nekrosen (3, 64).

Tabelle 1: Klinische Verträglichkeit von Mitoxantron bei 83 Patienten der Phase I (modifiziert nach Grüner et al. (26))

|                          | Pat.<br>zahl | Schweregrad |        |        |
|--------------------------|--------------|-------------|--------|--------|
|                          |              | leicht      | mittel | schwer |
| Übelkeit und             |              |             |        |        |
| Erbrechen                | 8            | 5           | 3      |        |
| Übelkeit                 | 4            | 3           | 1      |        |
| Erbrechen                | 2            | 2           |        |        |
| Alopezie                 | 2            | 2           |        |        |
| Mucositis                | 1            | 1           |        |        |
| Diarrhoe                 | 3            | 1           | 2      |        |
| Phlebitis                | 2            | 2           |        |        |
| Sonstige                 | 12           |             |        |        |
| Keine uner-<br>wünschten |              |             |        |        |
| Wirkungen                | 49           |             |        |        |
| Gesamt                   | 83           |             |        |        |

#### 1.4.1.3. Kardiotoxizität

Bei keiner der oben angeführten Untersuchungen wurden kardiale Zwischenfälle beobachtet.

### 1.4.2. Effektivität

Phase-I-Untersuchungen dienen dazu, maximal tolerable Dosen festzulegen (45).

Die Beeinflussung des Tumorwachstums, die im Rahmen dieser Studien auftrat, ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Mitoxantron-Phase-I-Studien bei vorbehandelten Patienten (n) mit soliden Tumoren

| Dosis <sup>2</sup><br>(mg/m <sup>2</sup> ) | n  | CR<br>n | PR<br>n | SD<br>n | Dauer<br>Monate | Autor    | Literatur-<br>stelle |
|--------------------------------------------|----|---------|---------|---------|-----------------|----------|----------------------|
| 4-15                                       | 29 |         | 2       |         | 3/2             | Anderson | ( 3)                 |
| 0,5-4/dx5                                  | 29 |         |         | 5       |                 | Bodey    | ( 8)                 |
| 5-12                                       | 22 |         |         | 13      | >1              | Ogawa    | (44)                 |
| 2-5/dx3                                    | 16 |         |         | 1       | 1               | Van Echo | (63)                 |
| 1,2-14                                     | 25 |         | 1       |         |                 | Von Hoff | (64)                 |

Intervalldauer drei bzw. vier Wochen

## 1. 5. Phase-II-Untersuchungen

### 1.5.1. Monotherapie beim metastasierten Mammakarzinom

Phase-II-Untersuchungen dienen speziell dazu, die antineoplastische Wirksamkeit einer neuen Substanz bei verschiedenen Zieltumoren zu prüfen (45).

Im folgenden wird nur auf die Behandlungsergebnisse mit Mitoxantron als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom eingegangen.

#### 1.5.1.1. Effektivität

Die Remissionsquoten und -dauer verschiedener Studien sind in Tabelle 3 und 4 zusammengestellt.

Folgende Durchschnittswerte lassen sich daraus errechnen:

Patientinnen, die mehrfach zytostatisch vorbehandelt waren, die insbesondere bereits Adriamycin erhalten hatten, sprachen in 10 % (CR + PR) der Fälle an.

Bei zytostatischer Zweittherapie, ohne vorherige Adriamycin-gabe, lag die Remissionsquote (CR + PR) bei 23 %.

Insgesamt ergab sich für alle vorbehandelten Patientinnen eine Remissionsrate (CR + PR) von 15 %.

Bei nicht zytostatisch vorbehandelten Patientinnen betrug die Remissionsquote (CR + PR) 21 %.

Wie bei zytostatischer Monotherapie zu erwarten, war die Rate kompletter Remissionen niedrig: 2 % bei vorbehandelten und 5 % bei nicht vorbehandelten Patientinnen.

Tabelle 3: Mitoxantron-Monotherapie bei vorbehandelten Patientinnen (n) mit metastasiertem Mammakarzinom

| Dosis <sub>2</sub><br>(mg/m <sup>2</sup> ) | n   | CR<br>% | PR<br>% | SD<br>% | MDR<br>Wo. | Autor    | Literatur-<br>stelle <sup>1</sup> |
|--------------------------------------------|-----|---------|---------|---------|------------|----------|-----------------------------------|
| 14                                         | 89* | 2       | 22      | 24      | 21         | Allegra  | ( 2)                              |
| 3-4x5d                                     | 27  | 4       | 19      | 26      | 26         | Bodey    | ( 8)                              |
| 14                                         | 36* | 3       | 14      |         |            | Cowan    | (13)                              |
| 10-12                                      | 115 | 1       | 5       | 10      | 29         | Knight   | (34)                              |
| 4x3d                                       | 29  | -       | 7       | 10      | 23         | Levin    | (36)                              |
| 12                                         | 26* | -       | 27      | 54      | 14         | Neidhart | (43)                              |
| 12-14                                      | 27  | 1       | 7       | 33      |            | Raghavan | (50)                              |
| 5/wöchentl.                                | 31  | -       | 6       | 23      | 18         | Smalley  | (57)                              |

\* Teil einer Random-Studie, keine Adriamycinvorbehandlung

Therapieintervalle 3 - 4 Wochen

Tabelle 4: Mitoxantron-Monotherapie bei nicht vorbehandelten Patientinnen (n) mit metastasiertem Mammakarzinom

| Dosis<br>(mg/m <sup>2</sup> ) | n    | CR<br>% | PR<br>% | SD<br>% | MDR<br>Wo. | Autor     | Literatur-<br>stelle |
|-------------------------------|------|---------|---------|---------|------------|-----------|----------------------|
| 14                            | 39   | 10      | 26      | 46      | 36         | Landys    | (35)                 |
| 14                            | 116* | 7       | 25      | 26      | 74         | Mouridsen | (41)                 |
| 14                            | 27   | -       | 15      | 26      |            | Wilson    | (67)                 |

\* Europäische Multicentre-Studie

Therapieintervalle 3 Wochen

### 1.5.1.2. Toxizität

#### 1.5.1.2.1. Hämatologische Toxizität

Die wichtigste und gleichzeitig dosislimitierende Nebenwirkung von Mitoxantron ist, wie erwähnt, die Knochenmarksuppression, wobei insbesondere die myeloische Reihe betroffen wird.

Mit dem Leukozytennadir ist zwischen dem 6. und 15. Tag post injectionem zu rechnen.

Bei 42 unvorbehandelten Patienten, die insgesamt 134 Therapiezyklen erhalten hatten, lag der Leukozytennadir bei etwa 37 % über 3000/mm<sup>3</sup>, bei weiteren 37 % über 2000/mm<sup>3</sup>, bei 20 % über 1000/mm<sup>3</sup> und nur bei etwa 5 % der verabreichten 3 Zyklen kam es zu Leukopenien unter 1000/mm<sup>3</sup>.

Bei 571 zytostatisch teilweise mehrfach vorbehandelten Patienten lag der Leukozytennadir während der Verabreichung von insgesamt 1101 Therapiezyklen bei etwa einem Drittel über 3000/mm<sup>3</sup>, bei einem weiteren Drittel über 2000/mm<sup>3</sup> und ebenfalls bei einem Drittel über 1000/mm<sup>3</sup>. Nur bei knapp 5 % traten bedrohliche Leukopenien unter 1000/mm<sup>3</sup> auf.

Dabei beeinflussen vorherige Bestrahlung, vorherige Chemotherapie - insbesondere unter Verwendung von Anthrazyklinen - aber auch der Allgemeinzustand des Patienten die Knochenmarksuppression nach Gabe von Mitoxantron.

Eine vollständige Erholung des peripheren Blutbildes erfolgte in der Regel 21 Tage nach Dosisapplikation; ein Abfall der Leukozyten unter 1000 Zellen pro mm<sup>3</sup> wurde selten

beobachtet: Eine kumulative Toxizität scheint nicht zu bestehen.

Hierfür spricht auch die Tatsache, daß bei wiederholter Verabreichung von Mitoxantron über mehrere Zyklen in der Regel ca. 90 % der im Protokoll vorgesehenen Dosis gegeben werden konnte.

Eine Thrombozytopenie trat nur bei einem sehr kleinen Anteil der verabreichten Therapiezyklen auf:

Ein Thrombozytennadir von weniger als 40 000 Zellen pro mm<sup>3</sup> wurde bei unvorbehandelten Patienten in knapp 1 % der Zyklen beobachtet.

Bei vorbehandelten Patienten lag der Thrombozytennadir in nur 1 % der Fälle unter 50 000/mm<sup>3</sup>.

Thrombozytennadire über 100 000 Zellen/mm<sup>3</sup> wurden demgegenüber bei unvorbehandelten Patienten in 95 % und bei vorbehandelten in durchschnittlich 88 % der Zyklen gemessen.

Ein klinisch relevanter Abfall der Erythrozytenzahlen trat nicht auf (26).

#### 1.5.1.2.2. Nicht-hämatologische Toxizität

Die Ergebnisse der Untersuchungen über Häufigkeit und Ausprägung unerwünschter Wirkungen von Mitoxantron sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Häufigkeit und Ausprägung unerwünschter Wirkungen  
von Mitoxantron (modifiziert nach Grüner et al.  
(26))

| Unerwünschte<br>Wirkung  | Studie | % der Pat. m. |      | WHO-Grad |     | keine<br>Angaben | Summe<br>% |
|--------------------------|--------|---------------|------|----------|-----|------------------|------------|
|                          |        | 1             | 2    | 3        | 4   |                  |            |
| Übelkeit/<br>Erbrechen   | A      | 36,7          | 15,0 | 6,7      | 1,7 | 0                | 60         |
|                          | B      | 23,5          | 15,6 | 4,4      | 0,3 | 0                | 43,9       |
|                          | C      | 14,6          | 8,7  | 1,7      | 0,2 | 0,9              | 26,1       |
| Alopezie                 | A      | 36,7          | 9,2  | 5,0      | 0   | 0                | 50,8       |
|                          | B      | 18,0          | 3,7  | 1,0      | 0   | 0                | 22,8       |
|                          | C      | 1,9           | 1,2  | 0        | 0   | 0,2              | 3,3        |
| Stomatitis/<br>Mucositis | A      | 15,8          | 7,5  | 1,7      | 0   | 0                | 25         |
|                          | B      | 4,4           | 2,0  | 0,3      | 0   | 0                | 6,8        |
|                          | C      | 1,0           | 0,3  | 0        | 0   | 0                | 1,4        |
| Fieber/<br>Infektion     | A      | 7,5           | 7,5  | 1,7      | 0   | 1,7              | 18,3       |
|                          | B      | 5,8           | 2,7  | 0,3      | 0   | 0                | 8,8        |
|                          | C      | 0,5           | 0,3  | 0        | 0,2 | 0,5              | 1,6        |

Studie A: Unvorbehandelte Patienten, n = 120

Studie B: Einfach vorbehandelte Patienten, n = 294

Studie C: Mehrfach vorbehandelte Patienten, n = 574

### 1.5.1.2.3. Kardiotoxizität

Besonderes Augenmerk wurde in den Untersuchungen der Phase I und II auf das Auftreten kardialer Nebenwirkungen gerichtet. Fünfmal trat ein asymptomatischer Abfall der linksventrikulären Auswurffraktion auf (34, 57, 67).

Bei drei Patientinnen sank die linksventrikuläre Auswurffraktion ohne klinische Zeichen der Herzinsuffizienz ab; dabei war bei einer Patientin die Perikardmetastasierung progredient, bei zwei weiteren Patientinnen wurden Zeichen eines Myokardinfarktes im EKG bzw. Szintigramm festgestellt (35).

Dreizehn Patientinnen litten an manifester Herzinsuffizienz (8, 34, 41, 43, 57).

Bei einer Patientin war eine Kardiomegalie, die bereits vor Behandlungsbeginn mit Mitoxantron bestand, progredient.

Eine zweite Patientin verstarb an akutem Lungenödem.

Beide Patientinnen hatten  $\geq 450 \text{ mg/m}^2$  Gesamtdosis Adriamycin und eine Gesamtdosis von 60 - 140  $\text{mg/m}^2$  Mitoxantron erhalten (8).

Smalley (57) berichtet über einen plötzlichen Todesfall einer Patientin (mit 215  $\text{mg/m}^2$  Adriamycin vorbehandelt, 60  $\text{mg/m}^2$  Gesamtdosis Mitoxantron); leider wurde vom Autor nicht darauf eingegangen, inwieweit eine Medikamentennebenwirkung hierbei zu sehen ist.

Insgesamt wurden von 562 Patientinnen (Tabelle 3 und 4) 24 kardiale Zwischenfälle gemeldet.

Davon waren sechzehn Patientinnen mit Adriamycin vorbehandelt.

### 1.5.2. Vergleich von Mitoxantron mit Adriamycin in der Monotherapie

#### 1.5.2.1. Toxizität

Um den Stellenwert von Mitoxantron bei der Behandlung des Mammakarzinoms zu ermitteln, wurden randomisierte Vergleichsstudien mit Adriamycin, der therapeutisch wirkungsvollsten Substanz in der Monotherapie, durchgeführt. Sämtliche Patientinnen waren dabei schon zytostatisch vorbehandelt (2, 13, 43).

Bei sechs mit Adriamycin behandelten Patientinnen kam es zum Auftreten einer manifesten Herzinsuffizienz (2, 13, 43).

Die Gesamtdosis betrug bei einer der sechs Patientinnen 489 mg/m<sup>2</sup> Adriamycin (43); leider fehlen bei den beiden anderen Autoren (2, 13) die Angaben über die verabreichten Gesamtdosen.

Vier weitere Patientinnen waren sowohl mit Mitoxantron als auch mit Adriamycin behandelt worden. Beim klinischen Nachweis der Herzinsuffizienz betrugen die verabreichten Mitoxantrondosen 86, 76, 166 und 55 mg/m<sup>2</sup>; die dazugehörigen Adriamycindosen waren 394, 491, 401 und 458 mg/m<sup>2</sup> (43).

In den Fällen, in denen lediglich Mitoxantron verabreicht worden war, traten keine kardialen Nebenwirkungen auf.

In bezug auf die Knochenmarktoxizität besteht kein klinisch bedeutsamer Unterschied zwischen Mitoxantron und Adriamycin (Tabelle 6, 7 und 8).

Tabelle 6: Leukozytennadire: Mitoxantron - Adriamycin  
(modifiziert nach Allegra (2))

| Leukozyten<br>(Zellen/mm <sup>3</sup> ) | Mitoxantron     |    | Adriamycin      |    |
|-----------------------------------------|-----------------|----|-----------------|----|
|                                         | Zyklen-<br>zahl | %  | Zyklen-<br>zahl | %  |
| ≥4000                                   | 50              | 12 | 107             | 27 |
| 3000-3999                               | 57              | 14 | 58              | 14 |
| 2000-2999                               | 122             | 30 | 104             | 26 |
| 1000-1999                               | 155             | 38 | 96              | 24 |
| <1000                                   | 24              | 6  | 38              | 9  |

Tabelle 7: Leukozytennadire: Mitoxantron - Adriamycin (modifiziert nach Cowan (13))

| Leukozyten<br>(Zellen/mm <sup>3</sup> ) | Mitoxantron             |   | Adriamycin              |   |
|-----------------------------------------|-------------------------|---|-------------------------|---|
|                                         | Zyklenzahl<br>(n = 134) | % | Zyklenzahl<br>(n = 126) | % |
| >4000                                   | 4                       |   | 9                       |   |
| 3000-4000                               | 12                      |   | 24                      |   |
| 2000-2999                               | 26                      |   | 31                      |   |
| 1000-1999                               | 48                      |   | 30                      |   |
| <1000                                   | 10                      |   | 6                       |   |

Tabelle 8: Leukozytennadire: Mitoxantron - Adriamycin (modifiziert nach Neidhart (43)).

| Primärtherapie | Zyklenzahl | Leukozytenzahl x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup><br>(range) |              |
|----------------|------------|--------------------------------------------------------------|--------------|
|                |            |                                                              |              |
| Mitoxantron    | 116        | 2,0                                                          | (0,5 - 10,7) |
| Adriamycin     | 109        | 2,8                                                          | (0,6 - 11,1) |

Alle drei Autoren (2, 13, 43) stellen für Mitoxantron eine geringere Toxizität fest. Insbesondere ließen sich deutlich weniger gastrointestinale Beschwerden und Alopezie (Tabelle 9) und ein geringeres Risiko der Kardiotoxizität nachweisen.

Tabelle 9: Toxizität: Mitoxantron (M) - Adriamycin (A)

|                           | WHO<br>Grad | Allegra(2) |        | Cowan(13) |        | Neidhart(43) |        |
|---------------------------|-------------|------------|--------|-----------|--------|--------------|--------|
|                           |             | M<br>%     | A<br>% | M<br>%    | A<br>% | M<br>%       | A<br>% |
| Übelkeit/<br>Erbrechen    | 0           | 62         | 42     | 44        | 26     |              |        |
|                           | 1           | 26         | 22     | 20        | 20     | 46*          |        |
|                           | 2           |            |        | 26        | 46     |              |        |
|                           | 3           | 12         | 36     | 10        | 8      |              | 88*    |
| Alopezie                  | 0           | 78         | 20     | 72        | 23     |              |        |
|                           | 1           | 15         | 5      | 15        | 6      | 20*          |        |
|                           | 2           |            |        | 2         | 11     |              |        |
|                           | 3           | 7          | 75     | 10        | 60     |              | 79*    |
| 2                         |             |            |        |           |        |              |        |
| Dos. (mg/m <sup>2</sup> ) |             | 14         | 75     | 14        | 60     | 12           | 60     |

\* = Median-Werte

## 1.5.2.2. Effektivität

Was die Wirksamkeit von Mitoxantron verglichen mit Adriamycin anbelangt, so konnten in den cross-over Studien von Allegra et al. (2), Cowan et al. (13) und Neidhart et al. (43) keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden werden (Tabelle 10 und 11).

Tabelle 10: Wirksamkeit vor cross-over: Mitoxantron (M) -  
Adriamycin (A)

|                                     | Allegra(2) |     | Cowan(13) |    | Neidhart(43) |    |
|-------------------------------------|------------|-----|-----------|----|--------------|----|
|                                     | M          | A   | M         | A  | M            | A  |
| Patientenzahl                       | 89         | 83  | 36        | 35 | 26           | 25 |
| Responseraten<br>(CR+PR) in %       | 25         | 35  | 17        | 26 | 27           | 40 |
| Responsesdauer<br>(Median) in Tagen | 71         | 106 | -         | -  | 96           | 84 |

Die cross-over Analysen bewiesen, wie auch bereits von den vorklinischen Untersuchungen (9, 12, 20, 25, 32, 66, 69) angenommen werden konnte, daß keine komplette Kreuzresistenz zwischen Mitoxantron und Adriamycin besteht.

So erzielte eine von 36 Patientinnen, die zuvor mit Adriamycin behandelt worden waren, mit Mitoxantron eine Remission. Sechs von 45 mit Mitoxantron vorbehandelten Patientinnen erreichten mit Adriamycin eine Remission (2). Ebenso kam es beim Wechsel auf die jeweils andere Substanz bei einer Patientin (von insgesamt 11) mit Mitoxantron und bei zwei Patientinnen (von insgesamt 13) mit Adriamycin zu einer Remission (13).

Auch Neidhart (43) beobachtete bei den cross-over Studien Therapieerfolge: Von 15 Patientinnen, die Mitoxantron als Zweittherapie erhielten, bzw. von 12 Patientinnen, die Adriamycin als Zweittherapie bekamen, erreichten jeweils zwei eine Remission.

Tabelle 11: Wirksamkeit nach cross-over: Mitoxantron (M) -  
Adriamycin (A)

|                           | Allegra(2) |    | Cowan(13) |    | Neidhart(43) |    |
|---------------------------|------------|----|-----------|----|--------------|----|
|                           | M          | A  | M         | A  | M            | A  |
| Patientenzahl<br>n        | 36         | 45 | 11        | 13 | 15           | 12 |
| Responserate (CR+PR)<br>n | 1          | 6  | 1         | 2  | 2            | 2  |



2. Phase-II-Studie: Kombinationschemotherapie mit Vincristin, Mitoxantron und Cyclophosphamid (VMC) als erste zytostatische Behandlungsmaßnahme bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom

### 2.1. Ziele

Die günstigen Therapieergebnisse, die mit Mitoxantron als Monotherapie sowohl bei zytostatisch unvorbehandelten als auch bei zytostatisch vorbehandelten Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom erzielt wurden, boten die Rechtfertigung für uns, Mitoxantron in Kombination mit Vincristin und Cyclophosphamid (VMC-Schema) als erste zytostatische Therapiemaßnahme bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom einzusetzen (47).

Ziele der vorliegenden Untersuchung waren, sowohl die Remissionsquote und -dauer als auch die qualitativen und quantitativen Nebenwirkungen der Therapie mit Vincristin, Mitoxantron und Cyclophosphamid zu ermitteln.

Besonderes Augenmerk richteten wir dabei auf die potentielle Kardiotoxizität von Mitoxantron.

## 2.2. Patientinnen und Methode

### 2.2.1. Aufnahmekriterien

Um eine klare Aussage über die therapeutische Effektivität und die klinischen Nebenwirkungen der VMC-Therapie treffen zu können, wurden zytostatisch nicht vorbehandelte Patienten mit histologisch gesichertem Mammakarzinom und ungünstigen Prognosekriterien (rezidivfreies Intervall  $\leq$  zwei Jahre, viszerale Metastasierung) in die Studie aufgenommen.

Erlaubt war eine adjuvante zytostatische Therapie, die länger als zwei Jahre zurücklag (Ausnahme: Adriamycin enthaltende Schemata). Erlaubt waren ferner radiotherapeutische und hormonelle Maßnahmen, die vor mehr als vier Wochen abgeschlossen worden waren.

Es mußten meßbare Lokal- bzw. Fernmetastasen an einer oder mehreren der folgenden Stellen vorhanden sein: Brust, Haut, Lymphknoten, Knochen, Leber und Lunge; Pleuraergüsse zählten dabei nicht zu den auswertbaren Parametern.

Einschlußkriterien für die Studie waren weiterhin: Alter zwischen 18 und 75 Jahren, eine voraussichtliche Lebenserwartung von mehr als zwölf Wochen, Performance Status von  $\leq 2$  gemäß der WHO-Skala (s. Tabelle 35, Anhang), normale Herzfunktion, charakterisiert durch eine linksventrikuläre Auswurfraction von mehr als 50 %.

Voraussetzung für die Behandlung war die Zustimmung der Patienten nach eingehender Aufklärung über die Ziele der Studie, die therapeutischen Möglichkeiten und die zu erwartenden Nebenwirkungen.

Tabelle 12: Aufnahmekriterien

- 
1. Zytostatisch nicht vorbehandelte Patienten mit metastasierendem Mamma-Ca und Bestehen von "high-risk"-Kriterien (rezidivfreies Intervall  $< 2$  Jahre, viszerale Metastasierung)
  2. Vorhandensein meßbarer Tumormanifestationen
  3. Alter zwischen 18 und 75 Jahren
  4. Lebenserwartung von  $\geq 12$  Wochen
  5. Performance-Status (WHO)  $\leq 2$
  6. Patienten mit normaler Herzfunktion
- 

#### 2.2.2. Ausschlußkriterien

Nicht aufgenommen in die Studie wurden Patienten mit Herzkrankheiten und Hirnmetastasen.

Weiterhin galten die üblichen Kriterien wie bei anderen Chemotherapiestudien der metastasierenden soliden Tumoren (Tabelle 13, 2.).

Tabelle 13: Ausschlußkriterien

- 
1. Patienten mit vorangegangener zytostatischer Therapie<sup>3</sup>
  2. Leukozyten  $\leq 3500/\text{mm}^3$ , Thrombozyten  $\leq 100\,000/\text{mm}^3$ , Bilirubin  $\geq 2\text{ mg/dl}$ , Kreatinin  $\geq 2\text{ mg/dl}$
  3. Patienten mit bekannten Herzkrankheiten
  4. Patienten mit Hirnmetastasen
  5. Patienten mit alleiniger ossärer Metastasierung
-

### 2.2.3. Behandlungsplan

Analog dem Verabreichungsmodus der von Salmon und Jones (52) publizierten Kombinationschemotherapie mit Vincristin, Adriamycin und Cyclophosphamid, verabreichten wir am ersten Tag 1 mg/m<sup>2</sup> Vincristin als Bolusinjektion und 12 mg/m<sup>2</sup> Mitoxantron gelöst in 250 ml fünfprozentiger Glucose als Kurzinfusion über 20 Minuten. An den Tagen 3 - 6 verordneten wir 200 mg/m<sup>2</sup> Cyclophosphamid per os. Dieses Behandlungsregime wurde alle drei Wochen wiederholt (Tabelle 14).

Tabelle 14: Behandlungsplan

---

|          |                       |                 |                        |
|----------|-----------------------|-----------------|------------------------|
| Tag 1 :  | 1 mg/m <sup>2</sup>   | Vincristin      | als Bolusinjektion     |
| Tag 1 :  | 12 mg/m <sup>2</sup>  | Mitoxantron     | als Kurzinfusion (20') |
| Tag 3-6: | 200 mg/m <sup>2</sup> | Cyclophosphamid | per os                 |

---

Wiederholung alle 3 Wochen

Falls nach zwei Therapiezyklen keine limitierenden Nebenwirkungen auftraten und ein Hämatotoxizitätsgrad 0 (WHO-Skala, Tabelle 16) am Tag 22 bestand, konnte die Mitoxantrondosis um 2 mg/m<sup>2</sup> erhöht werden.

Waren drei Wochen nach Zytostatikagabe noch hämatologische Nebenwirkungen  $\geq$  Grad 2 vorhanden, so sollte das Therapieintervall gespreizt werden, bis der Toxizitätsgrad 1 erreicht war (Tabelle 15).

Soweit möglich, sollte die volle Mitoxantrondosis gegeben werden, ansonsten war sie, wie in Tabelle 15 angeführt, zu reduzieren.

Die Cyclophosphamiddosis sollte ebenfalls beibehalten, aber auch, wenn nötig, wie in Tabelle 15 angegeben, verringert werden.

Vincristin sollte beim Nachweis neurologischer Nebenwirkungen reduziert oder abgesetzt werden.

Tabelle 15: Dosisreduktion von Mitoxantron (Mx) und Cyclophosphamid (Cpm) nach Toxizitätsgraden (TG)

| TG<br>Tag 22 | Leukozyten<br>3 3<br>(x10 /mm ) | Thrombozyten<br>3 3<br>(x10 /mm ) | Dosierung                                   |                 |
|--------------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------|-----------------|
|              |                                 |                                   | Mx                                          | Cpm             |
| 0            | $\geq 4,0$                      | $\geq 100$                        | 100%                                        | 100%            |
| 1            | 3,0-3,9                         | 75- 99                            | minus<br>2<br>2 mg/m                        | minus<br>25-50% |
| 2            | $\leq 2,9$                      | $\leq 74$                         | Abwarten, bis Toxizitätsgrad 1 erreicht ist |                 |

#### 2.2.4. Studienparameter

##### 2.2.4.1. Basiserhebung

Vor Therapiebeginn wurde von jeder Patientin eine sorgfältige Anamnese erhoben, eine gründliche körperliche Untersuchung durchgeführt und der jeweilige Performance Status (Tabelle 35, s. Anhang) ermittelt.

Außerdem mußten folgende Laborwerte bestimmt werden: Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten und Leukozyten mit Differentialblutbild; ferner Serumwerte von Kreatinin, Calcium, Gesamtbilirubin, alkalischer Phosphatase und Glutamat-Oxalacetat-Transaminase.

Um die Tumorausdehnung genau zu erfassen, wurden folgende bildgebende Untersuchungen veranlaßt:

- Röntgenaufnahmen des Thorax in zwei Ebenen
- Oberbauchsonographie (bei Lebermetastasierung abdominelle Computertomographie)
- Knochenszintigramm (bei Skelettmetasierung zusätzlich Röntgenaufnahmen)

Zur Aufdeckung eventueller kardiotoxischer Therapiefolgen wurden bei allen Patientinnen ein Elektrokardiogramm und eine MUGA-Radionuklid-Ventrikulographie zur Ermittlung der linksventrikulären Auswurffraktion durchgeführt.

Die ermittelten Untersuchungsbefunde wurden vor Behandlungsbeginn in einen Basiserhebungsbogen eingetragen ("Baseline"-Dokumentationsbogen, s. Anhang S. 74 ff.)

Außerdem ließen wir von jeder Patientin einen Fragebogen zur Selbsteinschätzung der Lebensqualität ausfüllen. In diesem von Priestman und Baum (49) entwickelten Fragebogen (Abbildung 6, s. Anhang) werden die Patienten aufgefordert, ihr momentanes subjektives Befinden einzustufen (s. S. 59) .

#### 2.2.4.2. Erhebung vor jedem Therapiezyklus

Vor jedem Behandlungszyklus wurden die Patientinnen eingehend nach unerwünschten Wirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall, Parästhesien, Dyspnoe, Ödemen, Mucositis, Stomatitis, Diarrhoe, Obstipation, Fieber und Infektionen befragt.

Anschließend erfolgte eine gründliche körperliche Untersuchung, bei der auch der gegenwärtige Performance Status ermittelt wurde.

Weiterhin wurden die gleichen Untersuchungen durchgeführt wie vor Therapiebeginn.

In wöchentlichen Abständen wurden zusätzlich Hämoglobin-, Leukozyten- und Thrombozytenwerte gemessen.

An apparativen Untersuchungen wurden die Röntgenaufnahmen des Thorax in zwei Ebenen, die Oberbauchsonographie und das Elektrokardiogramm wiederholt.

Die Untersuchungsergebnisse wurden für jeden Zyklus in einen Dokumentationsbogen eingetragen (Dokumentationsbogen für jeden Behandlungszyklus, s. Anhang S. 86 ff.)

Die Bögen zur Selbsteinstufung der Lebensqualität wurden von den Patientinnen unmittelbar vor der Verabreichung der nächsten Chemotherapie ausgefüllt.

#### 2.2.4.3. Staging

Nach jedem dritten Behandlungszyklus wurden zur genauen Bestimmung der Tumorausdehnung die gleichen Untersuchungen wie vor Therapiebeginn durchgeführt.

Bei Absinken der Auswurfraction um mehr als 15 % bzw. bei einem Abfall unter 50 % mußte die MUGA-Radionuklid-Ventrikulographie unter Belastung durchgeführt werden.

#### 2.2.5. Kriterien zur Beurteilung des Behandlungserfolges

Die Beurteilung der Therapieergebnisse erfolgte nach den Kriterien der WHO (68):

- Komplette Remission (CR):

Kein Tumornachweis mehr, bestimmt durch Untersuchungen in einem zeitlichen Abstand von mindestens vier Wochen.

- Partielle Remission (PR):

Tumorrückbildung um 50 % oder mehr (Zahl und/oder Größe); kein Auftreten neuer Metastasen (bestimmt durch Untersuchungen in einem zeitlichen Abstand von mindestens vier Wochen).

- Stationäres Tumorwachstum (NC):

Tumorrückbildung um weniger als 50 % bzw. Tumorwachstum um maximal 25 %; kein Auftreten neuer Metastasen (bestimmt durch Untersuchungen in einem zeitlichen Abstand von mindestens vier Wochen).

- Progredienz (PD):

Tumorstadium um mehr als 25 % und/oder Auftreten neuer Metastasen.

- Relaps:

Wiederauftreten bekannter Metastasen bei Patienten, die eine komplette Remission hatten.

Als Maß für den Größenverlauf der Tumormanifestationen wurde das Produkt der beiden größten aufeinander senkrecht stehenden Durchmesser verwendet.

Lokale Radiotherapiemaßnahmen waren nach den ersten beiden Behandlungszyklen erlaubt. Die bestrahlten Tumorherde waren für die Beurteilung des Behandlungserfolges nicht mehr auszuwerten.

## 2.2.6. Kriterien zur Beurteilung der Toxizität

Das Ausmaß der unerwünschten Wirkungen der Kombinationschemotherapie mit VMC bewerteten wir ebenfalls gemäß den WHO-Richtlinien (68):

### 2.2.6.1. Hämatologische Toxizität

Tabelle 16: Einteilung der akuten und subakuten hämatologischen Nebenwirkungen (68)

| Grad | Hämoglobin<br>(g/100 ml) | Leukozyten                                          | Thrombozyten                                        |
|------|--------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|      |                          | $\frac{3}{3}$<br>( $\times 10^3$ /mm <sup>3</sup> ) | $\frac{3}{3}$<br>( $\times 10^3$ /mm <sup>3</sup> ) |
| 0    | $\geq 11,0$              | $\geq 4,0$                                          | $\geq 100$                                          |
| 1    | 9,5-10,9                 | 3,0-3,9                                             | 75- 99                                              |
| 2    | 8,0- 9,4                 | 2,0-2,9                                             | 50- 74                                              |
| 3    | 6,5- 7,9                 | 1,0-1,9                                             | 25- 49                                              |
| 4    | < 6,5                    | <1,0                                                | < 25                                                |

### 2.2.6.2. Nicht-hämatologische Toxizität

Tabelle 17: Einteilung der Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen (68)

| Grad | Übelkeit und Erbrechen         |
|------|--------------------------------|
| 0    | keine Übelkeit                 |
| 1    | Übelkeit                       |
| 2    | vorübergehendes Erbrechen      |
| 3    | therapiebedürftiges Erbrechen  |
| 4    | nicht beherrschbares Erbrechen |

Tabelle 18: Einteilung der Nebenwirkung Haarausfall (68)

| Grad | Haarausfall                         |
|------|-------------------------------------|
| 0    | keine Veränderung                   |
| 1    | minimaler Haarverlust               |
| 2    | mäßige, fleckige Alopezie           |
| 3    | komplette, aber reversible Alopezie |
| 4    | komplette, irreversible Alopezie    |

Tabelle 19: Einteilung der Nebenwirkung Parästhesien (68)

| Grad | Parästhesien                                                         |
|------|----------------------------------------------------------------------|
| 0    | keine Gefühlsstörungen                                               |
| 1    | Parästhesien und/oder<br>abgeschwächte Sehnenreflexe                 |
| 2    | schwere Parästhesien und/oder<br>leichte motorische Schwäche         |
| 3    | Unerträgliche Parästhesien und/oder<br>deutliche motorische Schwäche |
| 4    | Paralyse                                                             |

#### 2.2.6.3. Kardiotoxizität

Kardiale Nebenwirkungen wurden anhand von klinischen Symptomen, Elektrokardiogramm und MUGA-Radionuklid-Ventrikulographie diagnostiziert.

Bei Auftreten von klinischen Insuffizienzzeichen, Rhythmusstörungen und Absinken der Auswurfraction um mehr als 15 %, bzw. auf unter 50 %, mußte die jeweilige Patientin aus der Studie genommen werden.

### 2.2.7. Kriterien für den Therapieabbruch

1. Tumorprogression (WHO-Kriterien)
2. Nicht vertretbare Toxizität (> WHO-Grad 3)
3. Auftreten kardialer Nebenwirkungen (s. 2.2.6.3.)
4. Therapieabbruch durch die Patientin
5. Verabreichung von maximal 12 Behandlungszyklen

### 2.2.8. Patientencharakteristika

Dreißig Patientinnen wurden in die Studie aufgenommen. Die Behandlungseffektivität kann bei 25 Patientinnen, die Toxizität bei 30 Patientinnen beurteilt werden.

Bei Aufnahme in die Studie waren die Patientinnen im Median 49 Jahre alt; die jüngste war 29, die älteste 74.

Das krankheitsfreie Intervall dauerte im Median 17,5 Monate. Zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns waren 22 Patientinnen in der Postmenopause.

Bei 23 Patientinnen lag eine tumorbedingte Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit von  $\leq$  Grad 1 (WHO-Skala) vor. Bei 13 Patientinnen waren bereits drei oder mehr Organsysteme tumorös infiltriert.

Die Patientencharakteristika sind im einzelnen in den Tabellen 20 - 23 dargestellt.

Tabelle 20: Patientencharakteristika

---

|                                                                |          |
|----------------------------------------------------------------|----------|
| Gesamtzahl behandelter Patientinnen                            | : n = 30 |
| - auswertbar zur Beurteilung der Toxizität                     | : n = 30 |
| - auswertbar zur Beurteilung der Behandlungseffektivität       | : n = 25 |
| - nicht auswertbar zur Beurteilung der Behandlungseffektivität | : n = 5  |
| wegen: - Protokollverletzung                                   | : n = 1  |
| - Zahl der Therapiezyklen < 2                                  | : n = 2  |
| - Therapieablehnung                                            | : n = 1  |
| - nicht mehr erschienen                                        | : n = 1  |

---

Tabelle 21: Patientencharakteristika zum Zeitpunkt des  
Behandlungsbeginns

---

Alter: range: 29 - 74 Jahre, median: 49 Jahre

Krankheitsfreies Intervall: median: 17,5 Monate

Performance Status (WHO (68)):

Grad 0: 7 Patientinnen

Grad 1: 15 Patientinnen

Grad 2: 8 Patientinnen

Menopausenstatus:

- prämenopausal: 7 Patientinnen

- postmenopausal: 22 Patientinnen

davon: Radiomenolyse: 3 Patientinnen

Ovarektomie: 10 Patientinnen

- unbekannt: 1 Patientin

Rezeptorstatus:

| ER        | PR |                 |
|-----------|----|-----------------|
| +         | +  | 6 Patientinnen  |
| -         | +  | 3 Patientinnen  |
| -         | -  | 5 Patientinnen  |
| unbekannt |    | 16 Patientinnen |

---

Tabelle 22: Patientencharakteristika: Metastasenlokalisation  
vor Therapiebeginn

| Metastasenlokalisation      | Patientenzahl   |
|-----------------------------|-----------------|
| Leber                       | 17 Patientinnen |
| Lunge                       | 16 Patientinnen |
| Knochen                     | 14 Patientinnen |
| Weichteile                  | 3 Patientinnen  |
| Lymphknoten                 | 9 Patientinnen  |
| Haut                        | 7 Patientinnen  |
| Knochenmark                 | 1 Patientin     |
| Nebenniere                  | 1 Patientin     |
| Lymphangiosis carcinomatosa | 6 Patientinnen  |

Tabelle 23: Patientencharakteristika: Zahl metastatisch  
infiltrierter Organsysteme vor Therapiebeginn

| Zahl betroffener Organsysteme<br>(n) | Patientenzahl   |
|--------------------------------------|-----------------|
| n = 1                                | 11 Patientinnen |
| n = 2                                | 6 Patientinnen  |
| n = 3                                | 6 Patientinnen  |
| n $\geq$ 4                           | 7 Patientinnen  |

## 2.3. Behandlungsergebnisse

### 2.3.1. Auswertung des Behandlungserfolges

#### 2.3.1.1. Remissionsquoten und -dauer

Von den 25 zur Beurteilung des Behandlungserfolges auswertbaren Patientinnen erzielten zehn eine objektive Remission (40 %). Drei Patientinnen erreichten eine komplette Remission (CR = 12 %), sieben Patientinnen eine partielle Remission (PR = 28 %).

Die Zeit bis zum Remissionsnachweis betrug im Median zehn Wochen (range: 3 - 35 Wochen).

Die Dauer der Remission, i.e. von Therapiebeginn bis zur Progression oder zum Relaps, war im Median 47,5 Wochen (range: 18 - 118<sup>+</sup> Wochen). Bei zwei Patientinnen hielt die Remission bei Studienabschluß noch an (118<sup>+</sup> bzw. 55<sup>+</sup> Wochen).

Bei vier Patientinnen konnte für 20, 71, 72<sup>+</sup> und 90 Wochen ein Krankheitsstillstand (NC = 16 %) erzielt werden.

Primäre Tumorprogression (PD = 44 %) konnten wir bei elf Patientinnen feststellen.

Die Zeit bis zum Nachweis war im Median 11 Wochen (range: 6 - 45 Wochen).

Insgesamt betrug die Zeit von Therapiebeginn bis zur Progression oder zum Relaps im Median 21 Wochen (range: 6 - 90 Wochen).

Die Behandlungsergebnisse und die Dauer des Therapieerfolges sind in Tabelle 24 zusammengefaßt.

Tabelle 24: Behandlungsergebnisse von 25 Patientinnen unter VMC-Therapie

|                                             |                                                          |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Komplette und partielle Remission (CR + PR) | 10 Patientinnen (40%)                                    |
| Krankheitsstillstand (NC)                   | 4 Patientinnen (16%)                                     |
| Krankheitsfortschreiten (PD)                | 11 Patientinnen (44%)                                    |
| Dauer der objektiven Remission (CR + PR)    | median = 47,5 Wochen<br>r = 18 - 118 <sup>+</sup> Wochen |
| Dauer des Krankheitsstillstandes (NC)       | 20, 71, 72 <sup>+</sup> , 90 Wochen                      |

Tabelle 25: Ansprechen der VMC-Therapie auf Mammakarzinom-metastasen in verschiedenen Organsystemen

| Organ                          | Therapie-<br>erfolg | CR | PR | NC | PD | Gesamt-<br>zahl |
|--------------------------------|---------------------|----|----|----|----|-----------------|
| Leber                          |                     | 1  | 5  | 6  | 2  | 14              |
| Lunge                          |                     | 6  | 3  | 3  | 1  | 13              |
| Knochen                        |                     | 1  |    | 3  | 7  | 11              |
| Haut                           |                     | 1  |    | 4  | 1  | 6               |
| Lymphknoten                    |                     | 2  |    | 4  |    | 7 <sup>+</sup>  |
| Lymphangiosis<br>carcinomatosa |                     | 1  |    | 5  |    | 6               |
| Weichteile                     |                     | 2  | 1  |    |    | 3               |
| Nebenniere                     |                     | 1  |    |    |    | 1               |
| Knochenmark                    |                     |    |    |    |    | 1 <sup>++</sup> |

<sup>+</sup> ein Fall nicht auswertbar

<sup>++</sup> nicht auswertbar

Betrachtet man den Therapieeffekt bezogen auf einzelne Organsysteme, so zeigt sich, daß insbesondere Leber- und Lungenmetastasen günstig auf die Behandlung mit Vincristin, Mitoxantron und Cyclophosphamid anzusprechen scheinen (Tabelle 25).

### 2.3.1.2. Überlebenszeiten

Zur Zeit des Studienabschlusses waren von den 25 zur Beurteilung des Behandlungserfolges auswertbaren Patientinnen noch fünf am Leben.

Ihre Überlebenszeit seit Diagnosestellung war 29, 33, 37, 70 und 129 Monate; die Überlebenszeit seit Beginn der primären Chemotherapie mit VMC betrug in gleicher Reihenfolge 28, 30, 23, 16 und 26 Monate.

Die bereits Verstorbenen hatten seit Diagnosestellung eine Überlebenszeit von im Median 29,5 Monaten (range: 6 - 214 Monate), seit primärer Chemotherapie mit VMC von im Median 13 Monaten (range: 6 - 25 Monate) erreicht.

Abbildung 1 zeigt die graphische Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeit ab Metastasierung von Patientinnen mit Mammakarzinom.

Vergleicht man die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientengruppe mit objektiver Remission mit der Patientengruppe mit Krankheitsprogredienz, so ergibt sich für erstere eine statistisch signifikant bessere Überlebenswahrscheinlichkeit ( $p = 0,013$  im Logrank-Test,  $p = 0,015$  im Gehan-Mantel-Test,

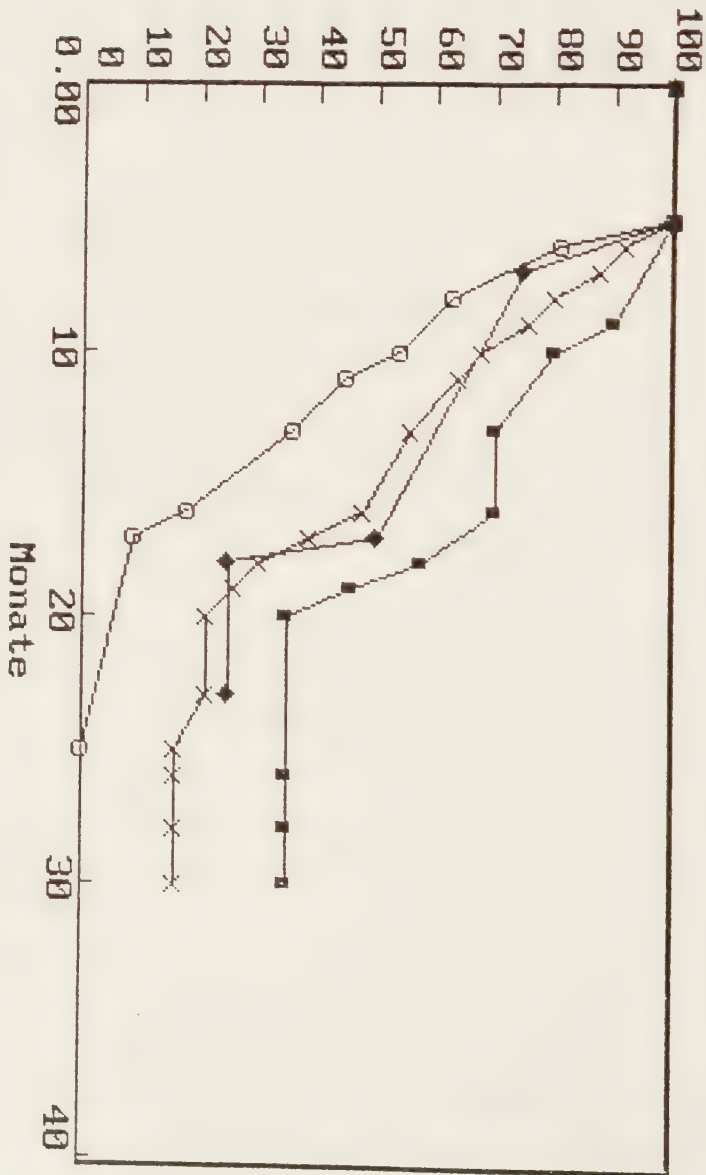
$p = 0,014$  im Peto-Test,  $p = 0,011$  im Pike-Test und  $p = 0,009$  im Cox-Mantel-Test).

Für die Patientengruppe mit objektiver Remission beträgt die fünfzigprozentige Überlebenswahrscheinlichkeit 19 Monate.

Für die Patientengruppe mit Progression beträgt sie 10 Monate.

Abbildung 1:

## überleben ab Metastasierung (Monate)



überlebenswahrscheinlichk. in %

### 2.3.2. Auswertung der Toxizität

#### 2.3.2.1. Hämatologische Toxizität

Als therapielimitierende Nebenwirkung von VMC erwies sich die Myelosuppression.

In zwei Fällen trat eine bedrohliche Leukopenie von  $\leq 500/\text{mm}^3$  auf (Tabelle 26: Leukozytennadire).

Die Blutplättchenzahl wurde weniger stark beeinflusst. Schwerwiegende Thrombozytopenien von weniger als  $40\,000/\text{mm}^3$  wurden ebenfalls in zwei Fällen beobachtet (Tabelle 27: Thrombozytennadire).

Weder die gravierenden Leukozyto- noch die Thrombozytopenien waren von Komplikationen begleitet.

Affektionen des roten Blutbildes traten bei keiner Patientin auf.

Bei zwei Patientinnen traten fieberhafte Infekte auf, die mit Antibiotika innerhalb einer Woche leicht zu beherrschen waren. Die Leukozytenzahl lag bei Fieberanstieg bei  $1200/\text{mm}^3$  bzw. bei  $1800/\text{mm}^3$ .

Die Tabellen 28 und 29 geben die Leukozyten- und Thrombozytenwerte vor jedem Therapiezyklus wieder. Es zeigte sich, daß die VMC-Behandlung keine kumulative Knochenmarktoxizität induziert.

Allerdings mußte bei 86 von 161 Therapiezyklen eine Intervallspreizung von median 7 Tagen (range: 4 - 35 Tage) durchgeführt werden. Die Länge der Intervallspreizungen nahm mit fortdauernder Chemotherapie jedoch nicht zu.

Tabelle 26: Leukozytennadir  
 Leukozytenzahl  $\times 10^3/\text{mm}^3$

Nadir

| Zyklen<br>Zahl         | 1  | 2  | 3  | 4  | 5  | 6  | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|------------------------|----|----|----|----|----|----|---|---|---|----|----|----|
| $\geq 4,0$             | 1  |    |    |    |    | 1  |   |   |   |    |    |    |
| 3,0 - 3,9              | 4  | 2  | 2  |    | 1  |    |   |   | 1 |    |    |    |
| 2,0 - 2,9              | 7  | 7  | 4  | 4  | 5  | 3  | 4 | 1 |   | 1  | 4  | 1  |
| 1,0 - 1,9              | 7  | 10 | 15 | 7  | 4  | 5  | 2 | 4 | 6 | 6  |    | 1  |
| 0,5 - 0,9              | 5  | 8  | 1  | 1  | 3  | 2  | 1 | 2 |   |    |    |    |
| $< 0,5$                | 2  |    | 1  | 1  |    |    |   |   |   |    |    |    |
| nicht ge-<br>messen    | 5  |    | 1  | 3  | 2  | 2  |   |   |   |    |    | 1  |
| Patienten<br>insgesamt | 30 | 28 | 24 | 16 | 15 | 13 | 7 | 7 | 7 | 7  | 4  | 3  |

Tabelle 27: Thrombozytennadir  
 Thrombozytenzahl  $\times 10^3/\text{mm}^3$

Nadir

| Zyklen<br>Zahl         | 1  | 2  | 3  | 4  | 5  | 6  | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|------------------------|----|----|----|----|----|----|---|---|---|----|----|----|
| $\geq 200$             | 3  | 8  | 5  | 2  | 1  | 2  | 1 |   |   |    |    |    |
| 100 - 99               | 13 | 17 | 14 | 6  | 5  | 3  | 2 | 4 | 5 | 3  |    | 1  |
| 40 - 99                | 4  | 3  | 2  | 4  | 6  | 4  | 4 | 3 | 2 | 4  | 3  | 1  |
| $< 40$                 | 1  |    |    |    |    | 1  |   |   |   |    |    |    |
| nicht ge-<br>messen    | 9  |    | 3  | 4  | 3  | 3  |   |   |   |    | 1  | 1  |
| Patienten<br>insgesamt | 30 | 28 | 24 | 16 | 15 | 13 | 7 | 7 | 7 | 7  | 4  | 3  |

Tabelle 28: Leukozytenwerte am Ende eines jeden Therapieintervalls

Leukozytenzahl  $\times 10^3/\text{mm}^3$

Zahl vor jedem Therapiezyklus

| Zyklen<br>Zahl         | 1  | 2  | 3  | 4  | 5  | 6  | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|------------------------|----|----|----|----|----|----|---|---|---|----|----|----|
| $\geq 4,0$             | 18 | 14 | 10 | 6  | 9  | 4  | 3 | 2 | 2 | 2  | 3  | 1  |
| 3,0 - 3,9              | 8  | 12 | 8  | 7  | 4  | 7  | 4 | 4 | 5 | 3  | 1  | 1  |
| 2,0 - 2,9              | 3  | 2  | 5  | 3  | 2  | 1  |   | 1 |   | 2  |    | 1  |
| 1,0 - 1,9              |    |    | 1  |    |    | 1  |   |   |   |    |    |    |
| 0,5 - 0,9              |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |    |
| $< 0,5$                |    |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |    |
| nicht ge-<br>messen    | 1  |    |    |    |    |    |   |   |   |    |    |    |
| Patienten<br>insgesamt | 30 | 28 | 24 | 16 | 15 | 13 | 7 | 7 | 7 | 7  | 4  | 3  |

Tabelle 29: Thrombozytenwerte am Ende eines jeden Therapieintervalls

Thrombozytenzahl  $\times 10^3/\text{mm}^3$ 

Zahl vor jedem Therapiezyklus

| Zyklen<br>Zahl         | 1  | 2  | 3  | 4  | 5  | 6  | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|------------------------|----|----|----|----|----|----|---|---|---|----|----|----|
| $\geq 200$             | 16 | 6  | 6  | 1  | 1  | 1  |   |   |   |    |    |    |
| 100 - 199              | 11 | 20 | 18 | 10 | 10 | 9  | 7 | 7 | 6 | 6  | 1  | 2  |
| 40 - 99                |    | 1  |    | 4  | 4  | 2  |   |   | 1 | 1  | 2  | 1  |
| $< 40$                 |    |    |    |    |    | 1  |   |   |   |    |    |    |
| nicht ge-<br>messen    | 3  | 1  |    | 1  |    |    |   |   |   |    | 1  |    |
| Patienten<br>insgesamt | 30 | 28 | 24 | 16 | 15 | 13 | 7 | 7 | 7 | 7  | 4  | 3  |

Von den insgesamt 161 verabreichten Behandlungszyklen konnte 128mal 75 - 100 %, 19mal 50 - 75 % und bei zwei Zyklen weniger als 50 % der geplanten Mitoxantrondosis appliziert werden.

Bei anhaltender Myelotoxizität  $\geq$  Grad 1 (WHO-Skala, Tabelle 15 und 16) verringerten wir zuerst die Cyclophosphamidgabe und erst bei weiter bestehenden hämatologischen Nebenwirkungen  $\geq$  Grad 1 reduzierten wir die Mitoxantrondosis. Die Dosisreduktionen von Mitoxantron und Cyclophosphamid sind in Tabelle 30 dargestellt.

Dosiseskalationen konnten bei vier Patientinnen durchgeführt werden; bei fünf Zyklen auf 13 mg/m<sup>2</sup> und bei sieben Zyklen auf 14 mg/m<sup>2</sup>.

Fälschlicherweise wurde die Dosis bei einer Patientin schon im ersten Zyklus, bei zwei Patientinnen schon im zweiten Zyklus eskaliert. Mögliche Folge für den weiteren Therapieablauf waren mehrfache Intervallspreizungen.

Der mediane Leukozytennadir in den Intervallen mit falscher Eskalation betrug 1400/mm<sup>3</sup> (range: 400 - 2700). Der mediane Leukozytenwert am Ende des Therapieintervalls war 3600/mm<sup>3</sup> (range: 3000 - 4500).

Bei der Patientin mit zweimaliger protokollgerechter Eskalation wurden Leukozytennadire von 2200/mm<sup>3</sup> und 2400/mm<sup>3</sup> und Leukozytenwerte von 5100/mm<sup>3</sup> und 5300/mm<sup>3</sup> bei Ende des Behandlungsintervalls gemessen.

Tabelle 30: Häufigkeit und Umfang der Dosisreduktion von  
Mitoxantron und Cyclophosphamid

| Mitoxantron<br>Zyklen | Dosis<br>%          | Cyclophosphamid<br>Zyklen |
|-----------------------|---------------------|---------------------------|
| 128                   | 75 - 100            | 84                        |
| 19                    | 50 - 75             | 63                        |
| 2                     | < 50                | 12                        |
|                       | nicht<br>auswertbar | 2 <sup>+</sup>            |

<sup>+</sup> = als einmalige Dosis i. v. verabreicht

### 2.3.2.2. Nicht-hämatologische Toxizität

Neben der Hämatotoxizität beobachteten wir folgende Nebenwirkungen: Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall und periphere Parästhesien.

Gastrointestinale Nebenwirkungen traten zwar in 43 % der Gesamtzyklenzahl auf, waren aber gering ausgeprägt (Tabelle 31).

Übelkeit und gelegentliches Erbrechen korrelierten zeitlich mit der Phase der Cyclophosphamideinnahme. Ein Drittel der Patientinnen litt überhaupt nie an Übelkeit.

Stomatitiden, Obstipation oder Diarrhoen traten nicht auf.

Im Gegensatz zu Monotherapiestudien mit Mitoxantron (2, 3, 8, 13, 26, 35, 41, 43, 44, 50, 57, 63, 64, 67) wiesen unsere Patientinnen nach mehreren Behandlungszyklen in der Regel eine komplette Alopezie auf (Tabelle 32). Wir führen dies auf die protrahierte Gabe von Cyclophosphamid (Tag 3 - 6) und die zusätzliche Applikation von Vincristin zurück. Die Alopezie bildete sich nach einigen Monaten meist wieder zurück.

Zehn Patientinnen klagten über periphere Parästhesien (Tabelle 33). Nach Absetzen von Vincristin verschwanden die neurotoxischen Nebenwirkungen. Wir beendeten die Vincristingabe bei sieben Patientinnen. Dies erfolgte bei zwei Patientinnen nach dem 2., bei einer nach dem 3., bei zwei nach dem 4., bei einer nach dem 5. und bei einer weiteren Patientin nach dem 7. Zyklus.

Tabelle 31: Gastrointestinale Nebenwirkungen der VMC-Therapie

|                        | Grad<br>WHO | Patientenzahl<br>maximaler Toxizitätsgrad<br>pro Patient | Zyklenzahl<br>Gesamttoxizität<br>während 161 Zyklen |
|------------------------|-------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Übelkeit und Erbrechen | 0           | 10                                                       | 92                                                  |
|                        | 1           | 10 <sup>+</sup>                                          | 44 <sup>+</sup>                                     |
|                        | 2           | 5 <sup>+</sup>                                           | 16 <sup>+</sup>                                     |
|                        | 3           | 5 <sup>+</sup>                                           | 9 <sup>+</sup>                                      |

+ = während der Cyclophosphamidgabe

Tabelle 32: Alopezie unter VMC-Therapie

|             | Grad<br>WHO | Patientenzahl<br>maximaler Toxizitätsgrad<br>pro Patient | Zyklenzahl<br>Gesamttoxizität<br>während 161 Zyklen |
|-------------|-------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Haarausfall | 0           | 3                                                        | 38                                                  |
|             | 1           | 4                                                        | 33                                                  |
|             | 2           | 6                                                        | 23                                                  |
|             | 3           | 17                                                       | 67                                                  |

Tabelle 33: Neurotoxische Nebenwirkungen der VMC-Therapie

|              | Grad<br>WHO | Patientenzahl<br>maximaler Toxizitätsgrad<br>pro Patient | Zyklenzahl<br>Gesamttoxizität<br>während 161 Zyklen |
|--------------|-------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Parästhesien | 0           | 20                                                       | 131                                                 |
|              | 1           | 8 <sup>+</sup>                                           | 25 <sup>+</sup>                                     |
|              | 2           | 1 <sup>+</sup>                                           | 4 <sup>+</sup>                                      |
|              | 3           | 1 <sup>+</sup>                                           | 1 <sup>+</sup>                                      |

+ = bedingt durch Vincristin

Bei einer Patientin kam es bei der Mitoxantroninfusion zu einer Paravasatbildung. Es folgte lediglich zunächst eine passagere Blaufärbung der Haut, anschließend eine deutliche Sklerosierung der Subcutis. Ein Gewebeerfall trat nicht auf.

### 2.3.2.3. Kardiotoxizität

Kardiale Nebenwirkungen traten bei einer 60jährigen Patientin nach dem zehnten Behandlungszyklus auf.

Sie klagte über Dyspnoe, die sich jedoch bald ohne therapeutische Maßnahmen besserte.

Im Elektrokardiogramm fand sich eine neu aufgetretene QT-Verlängerung. Die linksventrikuläre Auswurffraktion, die vor Therapie 63 % betrug, war auf 52 % gesunken. Unter Belastung erfolgte kein Anstieg der Auswurffraktion.

Die Therapie mit VMC wurde abgebrochen. Nach Abbruch der Therapie kam es zu einer vollständigen Rückbildung der Beschwerden. Die Patientin hatte insgesamt  $102 \text{ mg/m}^2$  Mitoxantron erhalten.

Alle anderen Patientinnen blieben kardiologisch unauffällig. Die Gesamtmenge des pro Patientin verabreichten Mitoxantrons betrug im Median  $51 \text{ mg/m}^2$  (range: 11 -  $126 \text{ mg/m}^2$ ).

### 2.3.3. Auswertung der Selbsteinstufung der Lebensqualität nach Priestman und Baum (49)

Priestman und Baum (49) entwickelten 1976 einen Fragebogen zur Erfassung der Selbsteinschätzung der Lebensqualität von Tumorpatienten (Abbildung 6, s. Anhang).

Die beiden Autoren erhielten eine recht zufriedenstellende Test-Retest-Reliabilität von 0,73.

Der Fragebogen ist einfach und schnell auszufüllen. Die Patienten werden aufgefordert, auf zehn Zentimeter langen Linien ihr momentanes subjektives Befinden zwischen zwei Extremen einzuordnen. In diesem Test werden zehn verschiedene Empfindungen angesprochen. Die Summe der vom linken Zeilenrand angestrichenen Abstände wird in Zentimetern gemessen und in Prozenten ausgedrückt (60).

Unseren Ergebnissen zufolge (Abbildung 2) scheint keine Aussage über einen Zusammenhang der Selbsteinstufung der Lebensqualität und des Behandlungserfolges zulässig.

Die Patientinnen, die eine objektive Remission erzielten, gaben zwar zu Therapiebeginn ein im Mittel etwas besseres subjektives Befinden an, doch ist dies, vergleicht man die Tumormasse der drei Patientengruppen, eher abhängig von der Anzahl der betroffenen Organsysteme (Abbildung 3).

Abbildung 2: Mittelwertsdiagramme der subjektiven Selbsteinschätzung der Lebensqualität in Abhängigkeit zum Behandlungserfolg

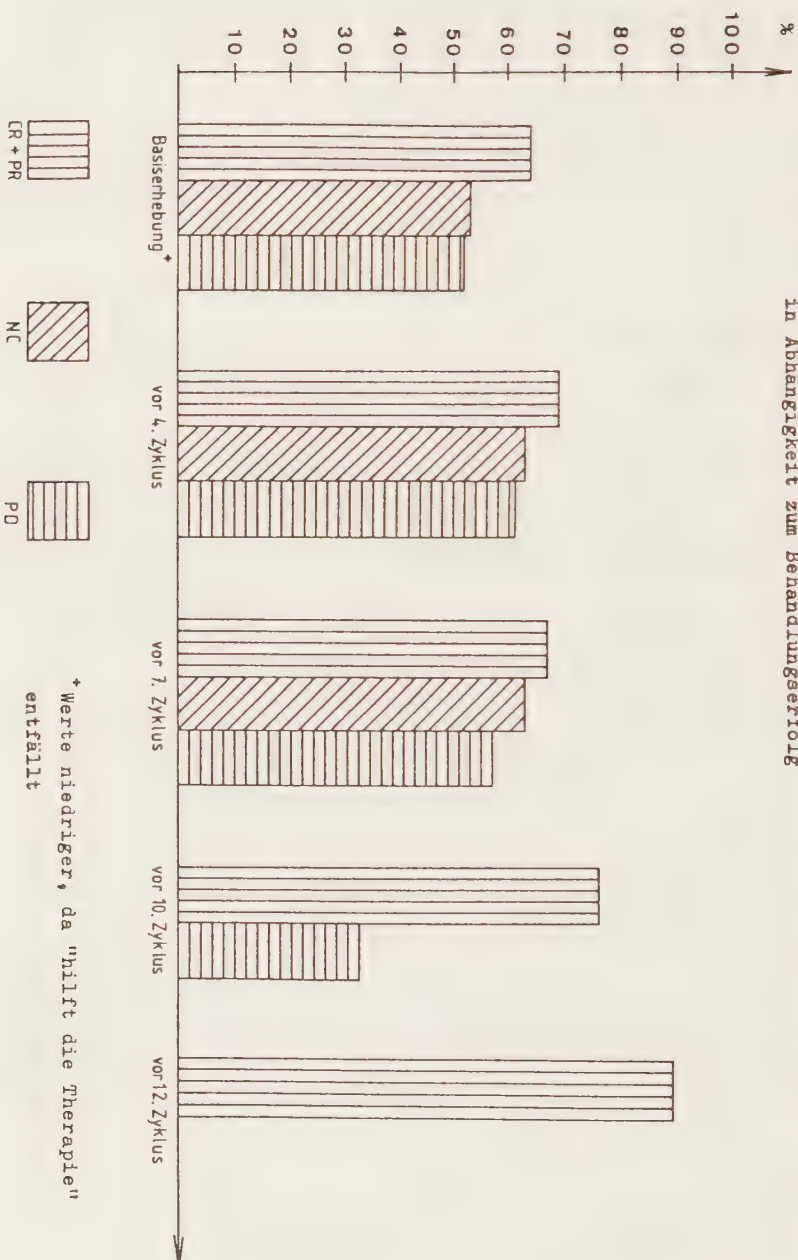
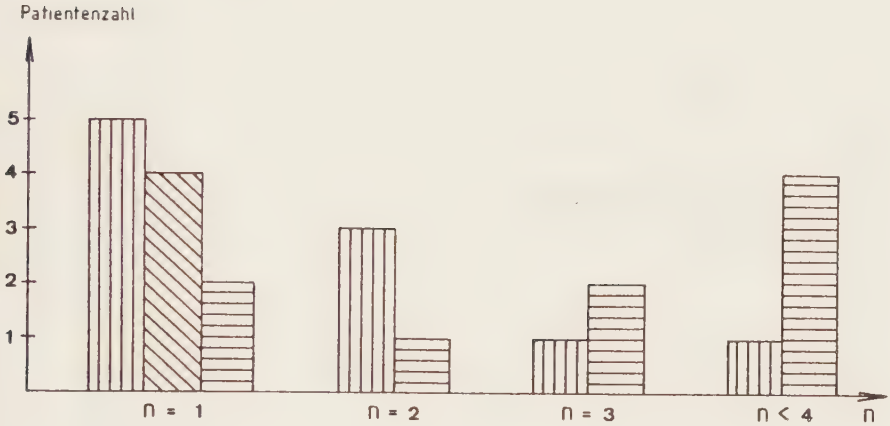


Abbildung 3: Anzahl metastatisch infiltrierter Organsysteme (n) vor Therapiebeginn in Abhängigkeit zum Behandlungserfolg



Zahl der auswertbaren Patientinnen:

Insgesamt 23 Patientinnen

CR+PR 10 Patientinnen

NC 4 Patientinnen

PD 9 Patientinnen

### 3. Diskussion

#### 3.1. Studienvergleiche

##### 3.1.1. Behandlungserfolg

Die in Tabelle 34 aufgelisteten Studien ergaben beim primären Einsatz von Mitoxantron im Rahmen einer Kombinationschemotherapie Remissionsquoten von 49 % (CR + PR).

Entsprechende Ergebnisse erhielten wir in unserer Studie: 40% (CR + PR).

Auch die Rate der kompletten Remissionen entsprach in unserer Studie (12 %) weitgehend den Erfahrungen anderer Untersucher (9 %).

Überraschend gering war allerdings der Anteil der Patientinnen mit Krankheitsstillstand in unserer Studie (16 %), da in anderen Studien etwa ein Drittel (32 %) dieser Gruppe zuzurechnen sind.

Wir führen dies auf die Selektionierung des Krankengutes zurück, da wir Patientinnen mit alleiniger Knochenmetastasierung ausschlossen. Bekanntlich sind objektive Remissionen bei alleiniger Knochenmetastasierung nur schwer eindeutig nachweisbar, so daß sich hierbei automatisch der Prozentsatz der Patienten mit "Tumorstillstand" erhöht.

Tabelle 34: Mitoxantron-Kombinationen bei nicht vorbehandelten Patientinnen

| Therapie<br>2<br>(mg/m <sup>2</sup> )           | n   | CR<br>% | PR<br>% | SD<br>% | MDR<br>Wo.      | Autor    | Literatur-<br>stelle |
|-------------------------------------------------|-----|---------|---------|---------|-----------------|----------|----------------------|
| M 10<br>C 500<br>F 500                          | 38* | 8       | 34      | 32      | 20              | Bennett  | ( 5)                 |
| M 14 d1<br>C 600 d2                             | 36  | 11      | 36      | 33      |                 | Ehninger | (23)                 |
| M 10<br>C 500<br>F 1000                         | 50  | 8       | 60      | 26      | 8 <sup>+</sup>  | Holmes   | (29)                 |
| M 10 d1<br>C 300 d3-6<br>F 400 d3-6<br>V 1,4 d2 | 35  | 11      | 49      | 26      |                 | Metz     | (38)                 |
| M 16 d2<br>C 600 d1                             | 30  | 16      | 27      | 30      | 12 <sup>+</sup> | Periti   | (46)                 |
| M 10<br>C 500<br>F 500                          | 12* |         | 33      | 42      |                 | Stewart  | (58)                 |

\* = Teil einer Random-Studie

M = Mitoxantron

C = Cyclophosphamid

F = 5-Fluorouracil

V = Vincristin

<sup>+</sup> = Remission noch anhaltend

Die Therapie wurde alle drei bis vier Wochen wiederholt.

### 3.1.2. Toxizität

#### 3.1.2.1. Hämatologische Toxizität

Wie auch in unserer klinischen Prüfung war die dosis-limitierende Nebenwirkung die Leukozytensuppression (5, 23, 29, 38, 46, 58).

Bennett et al. (5) beobachteten in 77 % der verabreichten Zyklen Leukozytennadire unter 3000/mm<sup>3</sup>, während 90 % der Thrombozytennadire im Normbereich lagen.

Metz et al. (38) berichteten von einem durchschnittlichen Leukozytennadir von 2000/mm<sup>3</sup> (Streubereich: 300 - 7000/mm<sup>3</sup>) und von einem durchschnittlichen Thrombozytennadir von 145 000/mm<sup>3</sup> (Streubereich: 3000 - 330 000/mm<sup>3</sup>).

Ebenso wie bei unseren Patientinnen normalisierten sich die hämatologischen Parameter in der Regel wieder bis zum Tag 21. Eine kumulative Knochenmarktoxizität konnte nicht nachgewiesen werden.

#### 3.1.2.2. Nicht-hämatologische Toxizität

Übelkeit, Erbrechen und Stomatitis waren gering ausgeprägt. Während andere Autoren wie Bennett (5), Metz (38) und Ehninger (23) bei den meisten Patientinnen nur eine geringe bis mäßiggradige Alopezie (maximal Grad 2) fanden, mußten wir bei der Mehrheit der Patientinnen (57 %) völligen Haar-ausfall beobachten. Dies muß möglicherweise auf die mehr-tägige Cyclophosphamidgabe in unserem Administrationsschema

zurückgeführt werden.

Die lokale Toxizität scheint bei Mitoxantron sehr niedrig zu sein. So konnten sowohl bei zwei Patientinnen von Ehninger et al. (23) als auch bei einer Patientin von uns bei einem Paravasat keine Gewebsektrosierung der Haut nachgewiesen werden.

### 3.1.2.3. Kardiotoxizität

Die Kardiotoxizität von Mitoxantron scheint nach den bisherigen Untersuchungsergebnissen als relativ gering eingestuft werden zu können.

So traten weder bei uns noch in den in Tabelle 34 angeführten Studien Herzversagen mit letalem Ausgang auf.

Bei den insgesamt 201 Patientinnen der klinischen Prüfungen (Tabelle 34) kam es in fünf Fällen zu einem asymptomatischen Abfall der linksventrikulären Auswurffraktion (29, 38).

Drei Patientinnen entwickelten eine manifeste Herzinsuffizienz (29, 46).

Wir konnten bei einer Patientin die Zeichen einer Herzinsuffizienz nachweisen. Dies muß auf die Medikation zurückgeführt werden, da sich die linksventrikuläre Auswurffraktion (bestimmt durch MUGA-Radionuklid-Ventrikulographie) und die klinischen Zeichen im Vergleich zu den Ausgangsuntersuchungen verschlechtert hatten, ohne daß andere Gründe dafür herangezogen werden können.

### 3.2. Zusammenfassung bisher aufgetretener kardialer Nebenwirkungen

Bei mehr als 4450 Patienten, die weltweit wegen verschiedener maligner Erkrankungen mit Mitoxantron behandelt wurden, ereigneten sich 235 (ca. 5 %) kardiale Zwischenfälle (18). Mit einbezogen waren dabei Fälle manifester Herzinsuffizienz, asymptomatische Abnahme der linksventrikulären Auswurffrac-tion, Arrhythmien und andere EKG-Veränderungen und weitere kardiale Ereignisse wie z.B. Myokardinfarkt.

Sechzigmal trat eine kongestive Kardiomyopathie auf, die nach Standardtherapie meist wieder verschwand. Die Inzidenz der manifesten Herzinsuffizienz ist für Mitoxantron maximal 1,3 %, für Adriamycin beträgt sie 2,2 %. Dabei wurde für Mitoxantron jegliches Auftreten manifester Herzinsuffizienz gewertet, während für Adriamycin nur wahrscheinliche Nebenwirkungen der Chemotherapie berücksichtigt wurden. Die meisten der 60 Patienten waren mit Anthrazyklinen vorbehandelt (67 %) oder hatten andere Risikofaktoren wie vorausgegangene Bestrahlung des Mediastinums (43 %) oder kardio-vaskuläre Erkrankungen (45 %).

Nur drei Patienten ohne die genannten Risikofaktoren erlitten nach  $243 \text{ mg/m}^2$ ,  $253 \text{ mg/m}^2$  bzw.  $15 \text{ mg/m}^2$  eine kongestive Kardiomyopathie (18).

### 3.3. Vergleich von Mitoxantron mit Adriamycin in der primären Kombinationschemotherapie beim metastasierten Mammakarzinom

#### 3.3.1. Toxizität

Der Vergleich von Cyclophosphamid, Mitoxantron (Novantron)<sup>R</sup> und 5-Fluorouracil (CNF) mit Cyclophosphamid, Adriamycin und 5-Fluorouracil (CAF) als primäre Kombinationschemotherapie ergab, daß die therapeutische Effektivität gleich hoch war, daß jedoch gastrointestinale Nebenwirkungen und Haarausfall unter CNF signifikant seltener auftraten (5, 58, 59).

Bezüglich der Myelotoxizität bestand zwischen beiden Behandlungsregimen kein klinisch bedeutsamer Unterschied.

Bei der Selbsteinschätzung der Lebensqualität nach Priestman und Baum (49) konnte weder Bennett (5) noch Stewart (59) einen Unterschied zwischen beiden Kombinationen feststellen. Wie bei uns, bestand auch bei Stewart et al. (59) kein Zusammenhang zwischen dem Therapieerfolg und der subjektiven Selbsteinschätzung der Lebensqualität der Patientinnen.

In keiner der beiden Studien kam es zu einer manifesten Herzinsuffizienz bzw. zu einem bedeutsamen Abfall der linksventrikulären Auswurffraktion.

### 3.3.2. Behandlungserfolg

In einer randomisierten Untersuchung mit Cyclophosphamid, Mitoxantron (Novantron) und 5-Fluorouracil (CNF) bzw. Cyclophosphamid, Adriamycin und 5-Fluorouracil (CAF) als Primärtherapie beim metastasierten Mammakarzinom kamen Bennett et al. (5) zu folgenden Ergebnissen:

Für CNF betrug die Remissionsquote (CR + PR) 42 % (von n = 38 Patientinnen) und für CAF 45 % (von n = 53 Patientinnen). Die mediane Remissionsdauer war für CNF 140 Tage und 168 Tage für das CAF-Regime.

Sowohl der Unterschied der Remissionsraten als auch der Remissionsdauer ist statistisch nicht signifikant.

#### 4. Ausblick

Die zytostatische Chemotherapie des metastasierenden Mammakarzinoms hat noch immer eine rein palliative Zielsetzung: Krankheitsbedingte Beschwerden zu lindern und das Leben zu verlängern (42).

Auch wenn es bisher nicht gelungen ist, mittels neuer Zytostatika die Prognose dieser Patientinnen wesentlich zu verbessern, ist dennoch die Suche nach neuen Substanzen von großem klinischen Interesse. Man muß die erheblichen objektiven und subjektiven Nebenwirkungen der bisher benutzten Therapieschemata verringern, ohne die ohnehin begrenzte Effizienz der Therapie zu beeinträchtigen (42).

Aufgrund unserer bisherigen Erfahrungen können wir sagen, daß die Kombination von Mitoxantron, Vincristin und Cyclophosphamid eine wirkungsvolle Behandlungsmaßnahme bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom ist.

Sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombinations-therapie ist die Wirkung von Mitoxantron der von Adriamycin vergleichbar (2, 5, 13, 43, 58).

Die Vorzüge von Mitoxantron sind in der geringen lokalen, gastrointestinalen und kardialen Toxizität und in der geringeren Alopezierate zu sehen.

Damit ist man dem Ziel, Krebskranken eine gute Lebensqualität zu erhalten, näher gekommen. Gleichzeitig stehen die Patienten der Therapie positiver gegenüber, tolerieren die Behandlung häufiger, was die Effektivität der Behandlung wiederum erhöht.

Zwischen Mitoxantron und Adriamycin besteht keine komplette Kreuzresistenz (2, 13, 43). Mitoxantron ist somit nicht als "Alternativpräparat" für Adriamycin, sondern als Bereicherung des zytostatischen Armentariums bei Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom anzusehen.

Offen sind noch Fragen zur Spättoxizität bei höheren kumulativen Dosen von Mitoxantron und zu weiteren Kombinationsmöglichkeiten mit anderen Zytostatika.

## 5. Anhang

Tabelle 35: Allgemeinbefinden nach der WHO-Skala (68)

| Grad | Allgemeinbefinden                                                                                                                           |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0    | Patient ist in der Lage, ohne Einschränkung alle normalen Aktivitäten auszuführen                                                           |
| 1    | Patient ist in physisch belastenden Tätigkeiten eingeschränkt, jedoch ambulant und in der Lage, leichte Arbeiten zu verrichten              |
| 2    | Patient ist ambulant und kann sich selbst versorgen, jedoch keinerlei Arbeiten verrichten, die mehr als 50% der Wachstunden ausmachen       |
| 3    | Patient ist nur eingeschränkt fähig, sich selbst zu versorgen; er ist mehr als 50% der Wachstunden bettlägerig oder an einen Stuhl gebunden |
| 4    | Patient ist vollständig behindert, kann sich nicht selbst versorgen und muß ständig liegen oder sitzen                                      |

Abbildung 4: Strukturformel von Mitoxantron

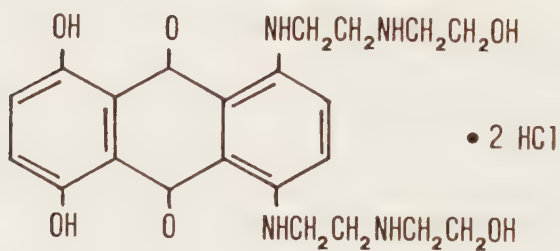


Abbildung 5: Strukturformel von Adriamycin

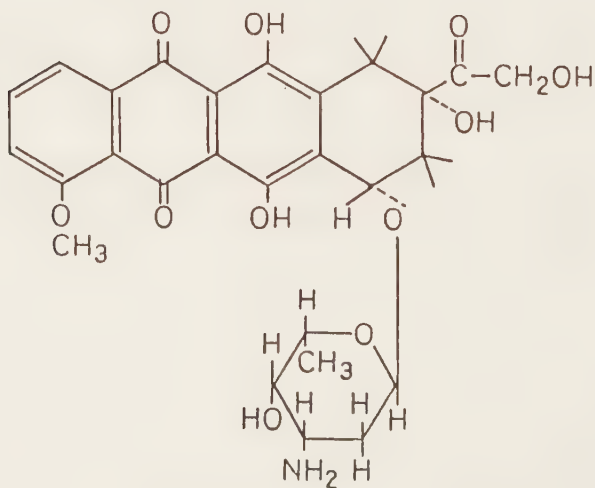


Abbildung 6: Fragebogen zur Selbsteinstufung der Lebensqualität nach Priestman und Baum (49)

CYANAMID CLINICAL RESEARCH

Page A

## MITOXANTRONE

INVESTIGATOR'S NAME \_\_\_\_\_

 PATIENT'S NAME OR INITIALS ☐ First ☐ Middle ☐ Last

 DATE ☐ Month ☐ Day ☐ Year

PATIENT NUMBER \_\_\_\_\_

BASELINE DATA

☐

END OF COURSE

1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5 ☐6 ☐7 ☐8 ☐

Other \_\_\_\_\_

## SELBSTEINSTUFUNG DER LEBENSQUALITÄT

## Anleitung zum Ausfüllen des Bogens

Jede Zeile bezieht sich auf einen anderen Aspekt Ihrer Lebensqualität. Die Zeilenenden stellen jeweils Extremwerte dar, das rechte Ende äußerst positiv (gunstig), das linke Ende äußerst negativ (ungünstig). Bitte markieren Sie mit einem senkrechten Strich (|) den Punkt auf der Zeile, der Ihren heutigen Zustand am besten beschreibt, d.h. an welcher Stelle zwischen den beiden äußersten Enden Sie sich Ihrer Meinung nach fühlen.

- |                                     |                              |       |                                            |
|-------------------------------------|------------------------------|-------|--------------------------------------------|
| 1. Allgemeines Wohlbefinden         | Sehr<br>schlecht             | _____ | Sehr<br>gut                                |
| 2. Stimmung                         | Sehr deprimiert/<br>Schlecht | _____ | Sehr gut/<br>Hochstimmung                  |
| 3. Aktivität                        | Völlig<br>inaktiv            | _____ | Sehr<br>aktiv                              |
| 4. Schmerzen                        | Sehr<br>stark                | _____ | Keine<br>Schmerzen                         |
| 5. Übelkeit                         | Sehr<br>stark                | _____ | Keine<br>Übelkeit                          |
| 6. Appetit                          | Sehr<br>schlecht             | _____ | Sehr<br>gut                                |
| 7. Arbeitsfähigkeit                 | Arbeits-<br>unfähig          | _____ | Kann alles<br>erledigen, was<br>ich möchte |
| 8. Gesellschaftliche<br>Aktivitäten | Sehr<br>gering               | _____ | Sehr<br>aktiv                              |
| 9. Angst                            | Starke<br>Angst              | _____ | Lustig und<br>ausgeglichen                 |
| 10. Hilft die Therapie?▲            | Überhaupt<br>nicht           | _____ | Sehr                                       |

▲ Entfällt bei erster Untersuchung

0A1

PATIENT INITIALS \_\_\_\_\_ PATIENT NO. \_\_\_\_\_  
FIRST MIDDLE LAST

# CYANAMID CLINICAL RESEARCH

## MITOXANTRONE

### ADVANCED BREAST CANCER

**NOTE:**  
**THIS BOOKLET IS TO BE USED FOR BASELINE DATA ONLY.**  
**IF PATIENT IS TO RECEIVE TREATMENT COURSE(S)**  
**USE GREEN COVERED BOOKLET**

FOR LEDERLE USE ONLY

D \_\_\_\_\_ P \_\_\_\_\_ T \_\_\_\_\_

PATIENT STUDY IS:

- ☐ Completed  
☐ Terminated  
☐ Ongoing

CASE REPORT IS:

- ☐ Original  
☐ Subsequent

## INSTRUCTIONS FOR COMPLETION OF THIS BOOKLET

1. This booklet is designed for baseline data only. If course(s) is/are to be administered, use green covered booklet.
2. Complete all questions. Leave dotted squares blank. If a value is "zero" enter a "0". Do not leave blank. If not done, enter "ND", or "Unknown".
3. Print all the information legibly using a black ballpoint pen only.
4. Use the outer cardboard flap to separate each triplicate set of pressure-sensitive paper, otherwise the next set will be marked.
5. When the booklet is completed, remove the pink copy only. Retain the pink copies in your files. Do not discard them.
6. To make corrections, crossout and initial. Do not erase or write over.
7. The principal investigator's signature must be entered on the last page of this booklet.

## NOTES

1. IF BONE LESIONS BEING FOLLOWED FOR RESPONSE, OBTAIN BONE X-RAY AT THE END OF EACH COURSE.
2. FOR UNIDIMENSIONAL DISEASE RECORD LONGEST DIAMETER ONLY. HEPATIC ENLARGEMENT WILL BE RECORDED AS THE OVERALL LIVER SIZE IN BOTH MID-CLAVICULAR LINES (MEASURED BELOW THE COSTAL MARGIN) AND THE MIDLINE. THE SUM OF THESE THREE MEASUREMENTS WILL BE RECORDED.

## DISTRIBUTION

WHITE COPY - CENTRAL RECORDS  
YELLOW COPY - DATA GROUP  
PINK COPY - INVESTIGATOR

## CYANAMID CLINICAL RESEARCH

Page 00

## MITOXANTRONE

## CHECKLIST FOR PATIENT ELIGIBILITY

|                                                                                                                                                                                                                                 | YES                      | NO                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. There is histological proof of breast cancer with clinical and/or laboratory evidence of recurrence and/or disseminated disease.                                                                                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Patient has measurable disease, as herein defined, so tumor response can be followed.                                                                                                                                        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Patient has not had prior therapy with ADRIAMYCIN™ or mitoxantrone.                                                                                                                                                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Patient has not received more than one course of prior radiotherapy.                                                                                                                                                         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. At least four weeks have elapsed since prior chemotherapy, hormonal therapy, or radiotherapy and patient has recovered from all toxic effects.                                                                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. There will be no concurrent chemotherapy or hormonal therapy. (After starting on study radiotherapy to the CNS or palliative radiotherapy to bone is allowed. That site is not, or can no longer be, followed for response.) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Patient is not pregnant. Women at risk of becoming pregnant are not eligible unless they are practicing an effective method of contraception.                                                                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Patient has a performance status of 0-2 ( $\geq$ to Karnofsky 50-60)                                                                                                                                                         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Expected survival is at least 12 weeks.                                                                                                                                                                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Patient told of the investigational nature of the study and signed consent form in accordance with FDA guidelines.                                                                                                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Patient has pre-treatment WBC > 4000/ $\mu$ l and platelet count > 125,000/ $\mu$ l unless there is tumor involvement compromising the bone marrow.                                                                         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Patient has liver function that is < 2 times normal elevation of total bilirubin unless decreased liver function is due to tumor involvement.                                                                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 13. Patient does not have history of CHF, MI within 6 months or active ischemic heart disease, or uncontrolled hypertension.                                                                                                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 14. Left ventricular ejection fraction is normal ( $\geq$ 0.50) as determined by radionuclide scan or echocardiogram.                                                                                                           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 15. If patient has CNS metastases, there is/are other site(s) of disease which is/are measurable.                                                                                                                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 16. If patient has only osseous metastases, there are lytic lesions that can be followed on X-ray.                                                                                                                              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 17. If patient has only hepatic metastases, the size of the lesion(s) can be followed by CT scan of liver.                                                                                                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

ALL OF THE ABOVE MUST BE ANSWERED YES BEFORE PATIENT  
CAN BE ADMITTED TO THE STUDY.

## CYANAMID CLINICAL RESEARCH

Page 01

## MITOXANTRONE

INVESTIGATOR'S NAME .....

PATIENT NUMBER .....

DATE OF INTERVIEW

Day Month Year

(12-17)

## BASELINE DATA

|                                        |                                                                                                                                                                               |                 |                                                |          |                                                                   |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------|----------|-------------------------------------------------------------------|
| PATIENT'S INITIALS                     | First<br>(31)                                                                                                                                                                 | Middle<br>(32)  | Last<br>(33)                                   |          |                                                                   |
| DATE OF BIRTH                          | Day<br>(34)                                                                                                                                                                   | Month<br>(35)   | Year<br>(36-38)                                | SEX (41) | Male 1 <input type="checkbox"/> Female 2 <input type="checkbox"/> |
| RACE (43)                              | 1 <input type="checkbox"/> Caucasian 2 <input type="checkbox"/> Black 3 <input type="checkbox"/> Oriental 4 <input type="checkbox"/> Other 5 <input type="checkbox"/> Unknown |                 |                                                |          |                                                                   |
| HEIGHT (49-47)                         | (Cm)                                                                                                                                                                          |                 | WEIGHT (49-51)                                 | (Kg)     |                                                                   |
| DATE OF PRIMARY TUMOR TISSUE DIAGNOSIS |                                                                                                                                                                               |                 | SURFACE AREA (Max. 20 M <sup>2</sup> ) (53-56) |          |                                                                   |
| Day<br>(59-61)                         | Month<br>(62)                                                                                                                                                                 | Year<br>(63-65) | HOSPITAL NO. (65-76)*                          |          |                                                                   |

\*011  
(78-80)

DOES PATIENT FULFILL ALL ELIGIBILITY CRITERIA?

NO ☐ YES ☐  
(22)

IF 'YES'

DATE PATIENT RANDOMIZED

Day Month Year

(73-78)

## DIAGNOSIS

|                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                            |                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| HISTOLOGICAL TYPE                                                                                                                                                                                      |                                                                                                            | (30-33)                                               |
| PRIMARY SITE                                                                                                                                                                                           |                                                                                                            | (40-43)                                               |
| SITE OF FIRST METASTASIS                                                                                                                                                                               |                                                                                                            | (45-48)                                               |
| ER STATUS (when necessary) (57)                                                                                                                                                                        | 0 <input type="checkbox"/> Negative 1 <input type="checkbox"/> Positive 9 <input type="checkbox"/> Unknown | DATE OF FIRST METASTASIS<br>Day Month Year<br>(50-55) |
| PR STATUS (when necessary) (59)                                                                                                                                                                        | 0 <input type="checkbox"/> Negative 1 <input type="checkbox"/> Positive 9 <input type="checkbox"/> Unknown | DATE OF MENOPAUSE<br>Month Year<br>(63-66)*           |
| MENOPAUSE (61) 1 <input type="checkbox"/> Surgical 2 <input type="checkbox"/> Irrad 3 <input type="checkbox"/> Natural<br>4 <input type="checkbox"/> Pre-menopausal 5 <input type="checkbox"/> Unknown |                                                                                                            |                                                       |

\*012  
(78-80)

|                         |                                              |                                                                                                 |
|-------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| METASTATIC SITE(S) (28) |                                              | 0 <input type="checkbox"/> No 1 <input type="checkbox"/> Yes 9 <input type="checkbox"/> Unknown |
| (Specify)               | DATE DETERMINED<br>Day Month Year<br>(35-40) | (Specify)                                                                                       |
| (30-33)                 | (35-40)                                      | (54-57)                                                                                         |
| (42-45)                 | (47-52)                                      | (66-69)                                                                                         |
|                         |                                              | (71-76)*                                                                                        |

\*013  
(78-80)

## CYANAMID CLINICAL RESEARCH

Page 02

## MITOXANTRONE

INVESTIGATOR'S NAME \_\_\_\_\_

PATIENT NUMBER \_\_\_\_\_

| TUMOR MEASUREMENT (All sizes in cm, longest diameter & perpendicular at widest point) |                      |                           |                      |                      |                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| ALL LESIONS MEASURED AT BASELINE MUST BE FOLLOWED THROUGHOUT THE STUDY                |                      |                           |                      |                      |                       |
| MEASURABLE LESIONS TO BE FOLLOWED                                                     |                      |                           |                      |                      |                       |
| DATE                                                                                  |                      | DISEASE SITE(S) (Specify) | SIZE (cm)            |                      | Method of Measurement |
| Day                                                                                   | Month                |                           | Year                 | Longest Diameter     |                       |
| <input type="text"/>                                                                  | <input type="text"/> | <input type="text"/>      | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/>  |
| <input type="text"/>                                                                  | <input type="text"/> | <input type="text"/>      | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/>  |
| <input type="text"/>                                                                  | <input type="text"/> | <input type="text"/>      | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/>  |
| <input type="text"/>                                                                  | <input type="text"/> | <input type="text"/>      | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/>  |
| <input type="text"/>                                                                  | <input type="text"/> | <input type="text"/>      | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/>  |
| <input type="text"/>                                                                  | <input type="text"/> | <input type="text"/>      | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/>  |

1 = Physical    2 = Biopsy    3 = X-Ray    4 = Scan    5 = Girth  
 7 = Non-measurable    8 = Other    9 = Unknown

| LIVER MEASURED BY PHYSICAL EXAMINATION <sup>†</sup> |                      |                      |                                    |
|-----------------------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------------------------|
| Day                                                 | Month                | Year                 |                                    |
| <input type="text"/>                                | <input type="text"/> | <input type="text"/> |                                    |
| 8 cm to right of MIDCLAVICULAR LINE                 |                      | SIZE (cm) MIDLINE    | 8 cm to left of MIDCLAVICULAR LINE |
| <input type="text"/>                                |                      | <input type="text"/> | <input type="text"/>               |

<sup>†</sup> Hepatic enlargement will be recorded as the overall liver size in both mid-clavicular lines (measured below the costal margin) and the midline.

| EVALUABLE BUT NON-MEASURABLE DISEASE |                           |                      |
|--------------------------------------|---------------------------|----------------------|
| DATE                                 | DISEASE SITE(S) (Specify) | COMMENTS             |
| Day                                  | Month                     | Year                 |
| <input type="text"/>                 | <input type="text"/>      | <input type="text"/> |
| <input type="text"/>                 | <input type="text"/>      | <input type="text"/> |
| <input type="text"/>                 | <input type="text"/>      | <input type="text"/> |

## CYANAMID CLINICAL RESEARCH

Page 03

## MITOXANTRONE

INVESTIGATOR'S NAME .....

PATIENT NUMBER .....

## BASELINE DATA

|                                                                                                                                               |               |                          |                       |         |                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------------|-----------------------|---------|--------------------------------|
| RADIOTHERAPY (30) 0 <input type="checkbox"/> No 1 <input type="checkbox"/> Yes 9 <input type="checkbox"/> Unknown (If "Yes", complete below.) |               |                          |                       |         |                                |
| SPECIFY AREA.                                                                                                                                 | INTENT CODE ▲ | DATE ENDED<br>Month Year | TOTAL DOSE X<br>100 R | TYPE ▲▲ | RESPONSE +<br>(see code below) |
| (31-34)                                                                                                                                       | (35)          | (36-37) (38-39)          | (41-43)               | (45)    | (50)                           |
| (52-55)                                                                                                                                       | (56)          | (57-58) (59-60)          | (62-64)               | (66)    | (71)*                          |

\*031  
(78-80)

|                |
|----------------|
| INTENT CODE ▲  |
| 1 = Curative   |
| 2 = Palliative |
| 8 = Other      |
| 9 = Unknown    |

|                      |                |
|----------------------|----------------|
| TYPE CODE ▲▲         |                |
| 1 = ortho            | 5 = Intestinal |
| 2 = <sup>60</sup> Co | 6 = Radiophos  |
| 3 = Linac            | 7 = Implant    |
| 4 = Betatron         | 8 = Other      |
|                      | 9 = Unknown    |

|                         |
|-------------------------|
| RESPONSE CODE           |
| 1 = Complete            |
| 2 = Partial             |
| 3 = Mixed               |
| 4 = No change           |
| 5 = Progressive disease |

|                                                                                                                                                  |                               |                               |                       |                 |                    |  |                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------|-----------------|--------------------|--|--------------------------------------|
| HORMONE THERAPY (30) 0 <input type="checkbox"/> No 1 <input type="checkbox"/> Yes 9 <input type="checkbox"/> Unknown (If "Yes", complete below.) |                               |                               |                       |                 |                    |  |                                      |
|                                                                                                                                                  | DATE<br>STARTED<br>Month Year | DATE<br>STOPPED<br>Month Year | DURATION OF REMISSION |                 |                    |  | RESPONSE<br>+<br>(See<br>code above) |
|                                                                                                                                                  |                               |                               | FROM<br>Month Year    |                 | TO ▼<br>Month Year |  |                                      |
| (31-34)                                                                                                                                          | (36-37) (38-39)               | (41-42) (43-44)               | (51-52) (53-54)       | (56-57) (58-59) | (61)*              |  |                                      |
|                                                                                                                                                  | (36-37) (38-39)               | (41-42) (43-44)               | (51-52) (53-54)       | (56-57) (58-59) | (61)*              |  |                                      |
|                                                                                                                                                  | (36-37) (38-39)               | (41-42) (43-44)               | (51-52) (53-54)       | (56-57) (58-59) | (61)*              |  |                                      |

\*032  
(78-80)\*033  
(78-80)\*034  
(78-80)

|                                                                                                                                                |                               |                               |                       |                 |                    |  |                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------|-----------------|--------------------|--|--------------------------------------|
| IMMUNOTHERAPY (30) 0 <input type="checkbox"/> No 1 <input type="checkbox"/> Yes 9 <input type="checkbox"/> Unknown (If "Yes", complete below.) |                               |                               |                       |                 |                    |  |                                      |
|                                                                                                                                                | DATE<br>STARTED<br>Month Year | DATE<br>STOPPED<br>Month Year | DURATION OF REMISSION |                 |                    |  | RESPONSE<br>+<br>(See<br>code above) |
|                                                                                                                                                |                               |                               | FROM<br>Month Year    |                 | TO ▼<br>Month Year |  |                                      |
| (31-34)                                                                                                                                        | (36-37) (38-39)               | (41-42) (43-44)               | (51-52) (53-54)       | (56-57) (58-59) | (61)*              |  |                                      |
|                                                                                                                                                | (36-37) (38-39)               | (41-42) (43-44)               | (51-52) (53-54)       | (56-57) (58-59) | (61)*              |  |                                      |

\*035  
(78-80)

|                                                                                                                                          |                |                                                                                      |                                                   |  |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--|--|
| SURGERY (30) 0 <input type="checkbox"/> No 1 <input type="checkbox"/> Yes 9 <input type="checkbox"/> Unknown (If "Yes", complete below.) |                |                                                                                      |                                                   |  |  |
| DESCRIPTION                                                                                                                              | Day Month Year | INTENT CODE                                                                          | RESIDUAL TUMOR CODE                               |  |  |
|                                                                                                                                          |                | 1 = Curative<br>2 = Palliative<br>3 = Diagnostic/Staging<br>8 = Other<br>9 = Unknown | 1 = None<br>2 = Micro<br>3 = Macro<br>9 = Unknown |  |  |
| (31-34)                                                                                                                                  | (36-41)        | (43)                                                                                 | (45)                                              |  |  |
| (47-50)                                                                                                                                  | (52-57)        | (59)                                                                                 | (61)*                                             |  |  |

\*036  
(78-80)

▼ Only if PR or CR

## CYANAMID CLINICAL RESEARCH

Page 04

## MITOXANTRONE

INVESTIGATOR'S NAME .....

PATIENT NUMBER .....

## BASELINE DATA

| CHEMOTHERAPY <sup>▲</sup> (30) 0 <input type="checkbox"/> No 1 <input type="checkbox"/> Yes 9 <input type="checkbox"/> Unknown (If "Yes", complete below:) |                                                                                                     |                                                                                                     |                                                                                                                                       |                                                                                                     |                                                                                                     |                                                                                                         |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| IF COMBINATION<br>THERAPY<br>LIST EACH DRUG<br>SEPARATELY                                                                                                  | DATE<br>STARTED                                                                                     | DATE<br>STOPPED                                                                                     | CUMULATIVE<br>DOSE<br>(mg/M <sup>2</sup> )                                                                                            | DURATION OF REMISSION                                                                               |                                                                                                     | RESPONSE<br><br>1 = Complete<br>2 = Partial<br>3 = Mixed<br>4 = No change<br>5 = Progressive<br>disease |  |
|                                                                                                                                                            | Month Year                                                                                          | Month Year                                                                                          |                                                                                                                                       | FROM<br>Month Year                                                                                  | TO <sup>▼</sup><br>Month Year                                                                       |                                                                                                         |  |
| (31-34)                                                                                                                                                    | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (36-37) (38-39) | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (41-42) (43-44) | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (49-59) | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (51-52) (53-54) | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (56-57) (58-59) | <input type="checkbox"/> (61)*                                                                          |  |
|                                                                                                                                                            | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                 | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                 | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>         | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                 | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                 | <input type="checkbox"/>                                                                                |  |
|                                                                                                                                                            | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                 | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                 | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>         | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                 | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                 | <input type="checkbox"/>                                                                                |  |
|                                                                                                                                                            | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                 | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                 | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>         | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                 | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                 | <input type="checkbox"/>                                                                                |  |
|                                                                                                                                                            | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                 | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                 | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>         | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                 | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                 | <input type="checkbox"/>                                                                                |  |
|                                                                                                                                                            | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                 | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                 | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>         | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                 | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                 | <input type="checkbox"/>                                                                                |  |
|                                                                                                                                                            | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                 | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                 | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>         | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                 | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                 | <input type="checkbox"/>                                                                                |  |
|                                                                                                                                                            | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                 | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                 | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>         | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                 | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                 | <input type="checkbox"/>                                                                                |  |
|                                                                                                                                                            | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                 | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                 | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>         | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                 | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                 | <input type="checkbox"/>                                                                                |  |
|                                                                                                                                                            | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                 | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                 | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>         | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                 | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                 | <input type="checkbox"/>                                                                                |  |
|                                                                                                                                                            | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                 | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                 | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>         | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                 | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                 | <input type="checkbox"/>                                                                                |  |

\* 041  
(78-80)

▲ If patient has had prior chemotherapy patient check protocol for eligibility for study.

▼ Only if PR or CR.

## MITOXANTRONE

INVESTIGATOR'S NAME

DATE OF INTERVIEW      Day      Month      Year  
 [ ] [ ]      [ ] [ ]      [ ] [ ]  
                                  (12-17)

PATIENT NUMBER

## BASELINE DATA

### MEDICAL HISTORY

Check category for all non-neoplastic underlying medical conditions

If abnormal, specify

|                     | Normal                                                                | Abnormal |                                                                                                     |          |              |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------|
| Cardiovascular      | 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/><br>(26)         | _____    | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | (28-31)  |              |
| Respiratory         | 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/><br>(33)         | _____    | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | (35-38)  |              |
| Gastrointestinal    | 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/><br>(40)         | _____    | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | (42-45)  |              |
| Hepatobiliary       | 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/><br>(47)         | _____    | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | (49-52)  |              |
| Renal               | 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/><br>(54)         | _____    | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | (56-59)  |              |
| Genitourinary       | 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/><br>(61)         | _____    | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | (63-66)  |              |
| Metabolic/Endocrine | 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/><br>(68)         | _____    | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | (70-73)* | *051 (78-80) |
| CNS                 | 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/><br>(26)         | _____    | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | (28-31)  |              |
| Muscular/Skeletal   | 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/><br>(33)         | _____    | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | (35-38)  |              |
| Hematologic         | 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/><br>(40)         | _____    | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | (42-45)  |              |
| Dermatologic        | 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/><br>(47)         | _____    | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | (49-52)  |              |
| Ophthalmologic      | 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/><br>(54)         | _____    | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | (56-59)  |              |
| Other (Specify)     | _____0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/><br>(60-63) | _____    | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | (65-68)  |              |
| Other (Specify)     | _____0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/><br>(69-72) | _____    | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | (74-77)* | *052 (78-80) |

## INVESTIGATOR'S NAME

PATIENT NUMBER

### VITAL SIGNS

| VITAL SIGNS                                                         |                                                                                 |                                                                                                           |                                                          |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| ORAL TEMPERATURE<br>(°F or °C)                                      | PULSE                                                                           | BLOOD PRESSURE<br>Systolic      Diastolic                                                                 | RESP / MIN                                               |
| <div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> <div>(26-30)</div> | <div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> <div>(31-33)</div> | <div> <div></div> <div></div> </div> <div>/</div> <div> <div></div> <div></div> </div> <div>(35-40)</div> | <div> <div></div> <div></div> </div> <div>(42-43)*</div> |

001  
(78-80)

| GENERAL PHYSICAL EXAMINATION                                                                                                                                   |                                    |                            |                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------|
| ANATOMY                                                                                                                                                        | Normal                             | Abnormal                   | If abnormal, give pertinent details below:<br>(Please Print) |
| Eyes, Ears, Mouth<br>Nose and Throat                                                                                                                           | 0 <input type="checkbox"/><br>(28) | 1 <input type="checkbox"/> | (30-33)                                                      |
| Neck                                                                                                                                                           | 0 <input type="checkbox"/><br>(35) | 1 <input type="checkbox"/> | (37-40)                                                      |
| Chest                                                                                                                                                          | 0 <input type="checkbox"/><br>(42) | 1 <input type="checkbox"/> | (44-47)                                                      |
| Heart                                                                                                                                                          | 0 <input type="checkbox"/><br>(49) | 1 <input type="checkbox"/> | (51-54)                                                      |
| Abdomen                                                                                                                                                        | 0 <input type="checkbox"/><br>(56) | 1 <input type="checkbox"/> | (58-61)                                                      |
| Extremities                                                                                                                                                    | 0 <input type="checkbox"/><br>(63) | 1 <input type="checkbox"/> | (65-68)                                                      |
| Nervous System                                                                                                                                                 | 0 <input type="checkbox"/><br>(70) | 1 <input type="checkbox"/> | (72-75)*                                                     |
| Skin                                                                                                                                                           | 0 <input type="checkbox"/><br>(28) | 1 <input type="checkbox"/> | (30-33)                                                      |
| Lymph Nodes                                                                                                                                                    | 0 <input type="checkbox"/><br>(35) | 1 <input type="checkbox"/> | (37-40)                                                      |
| Other (Specify)                                                                                                                                                | 0 <input type="checkbox"/>         | 1 <input type="checkbox"/> |                                                              |
| <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">           T T T T T<br/>           T T T T T<br/>           (42-45)         </div> | 0 <input type="checkbox"/>         | 1 <input type="checkbox"/> | (47)                                                         |
| Chest X-Ray (54)                                                                                                                                               | 0 <input type="checkbox"/>         | 1 <input type="checkbox"/> | (56-59)                                                      |

0062  
(78-80)

(Q-5)

(63)

Has patient completed the Priestman and Baum quality of life self-assessment form?

Yes No  
0 ☐ 1 ☐

If "Yes", please attach.

• 063  
(78-80

## CYANAMID CLINICAL RESEARCH

Page 07

## MITOXANTRONE

INVESTIGATOR'S NAME .....

DATE OF INTERVIEW      Day      Month      Year  
         
 (12-17)

PATIENT NUMBER .....

## BASELINE DATA

## ELECTROCARDIOGRAM DATA (Standard 12 Lead EKG)

|                      |                      |                      |                   |  |                            |                            |                                                                                                                                                                             |
|----------------------|----------------------|----------------------|-------------------|--|----------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DATE                 |                      |                      |                   |  | Normal                     | Abnormal                   | Has the patient had a prior history of abnormal electrocardiogram?<br>(45)*    0 <input type="checkbox"/> No    1 <input type="checkbox"/> Yes<br>If "Yes", describe below. |
| Day                  | Month                | Year                 | Electrocardiogram |  | 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> |                                                                                                                                                                             |
| <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |                   |  |                            |                            |                                                                                                                                                                             |
| (26-31)              |                      |                      |                   |  | (44)                       |                            |                                                                                                                                                                             |

If Abnormal (Specify) (Please Print) .....

\*071  
(78-80)

## MUGA OR ECHOCARDIOGRAM DATA

## RESTING EJECTION FRACTION (%)

|                      |                      |                      |                      |                        |                            |                            |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Day                  | Month                | Year                 |                      |                        | Normal                     | Abnormal                   |
| <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | - <input type="text"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> |
| (26-31)              |                      | (40-43)*             |                      | (44)                   |                            |                            |

|                                           |  |                                             |           |                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------|--|---------------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VITAL SIGNS DURING MUGA OR ECHOCARDIOGRAM |  |                                             |           | Has the patient had a prior history of abnormal MUGA or echocardiogram?<br>(59)*    0 <input type="checkbox"/> No    1 <input type="checkbox"/> Yes<br>If "Yes", describe below: |
| PULSE                                     |  | BLOOD PRESSURE                              |           |                                                                                                                                                                                  |
|                                           |  | Systolic                                    | Diastolic |                                                                                                                                                                                  |
| <input type="text"/>                      |  | <input type="text"/> / <input type="text"/> |           |                                                                                                                                                                                  |
| (48-50)                                   |  | (52-57)                                     |           |                                                                                                                                                                                  |

If Abnormal (Specify) (Please print) .....

## SCAN OR X-RAY DATA

|                      |                      |                      |              |                            |                            |
|----------------------|----------------------|----------------------|--------------|----------------------------|----------------------------|
| DATE                 |                      |                      | SPECIFY AREA | Normal                     | Abnormal                   |
| Day                  | Month                | Year                 |              |                            |                            |
| <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | (33-36)      | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> |
| (26-31)              |                      |                      |              | (44)*                      |                            |
| <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |              | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> |
|                      |                      |                      |              |                            |                            |
| <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |              | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> |
|                      |                      |                      |              |                            |                            |
| <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |              | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> |
|                      |                      |                      |              |                            |                            |

If Abnormal (Specify) (Please print) .....

\*073  
(78-80)\*074  
(78-80)\*075  
(78-80)\*076  
(78-80)

## CYANAMID CLINICAL RESEARCH

Page 08

## MITOXANTRONE

INVESTIGATOR'S NAME .....

PATIENT NUMBER .....

## BASELINE DATA

| HEMATOLOGY                                                              |                                   |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| IF UNITS USED ARE OTHER THAN THOSE SPECIFIED CROSSOUT AND SPECIFY UNITS | DATE<br>Day Month Year<br>(22-27) |
| Hemoglobin (g/100 ml)                                                   | (28-31)                           |
| Hematocrit (%)                                                          | (32-33)                           |
| Platelets ( $\mu$ l x 1000)                                             | (34-36)                           |
| WBC ( $\mu$ l x 1000)                                                   | (37-40)                           |
| Lymphocytes (%)                                                         | (41-42)                           |
| Neutrophils %                                                           | (43-48)                           |
| Eosinophils (%)                                                         | (49-52)                           |
| Monocytes (%)                                                           | (53-56)                           |
| Basophils (%)                                                           | (57-60)                           |
| Blasts (%)                                                              | (61-64)                           |
| Other cells (Specify)                                                   |                                   |
| (65-67)                                                                 | (68-76)*                          |

\*081  
(78-80)

| BLOOD CHEMISTRY                                                         |                                   |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| IF UNITS USED ARE OTHER THAN THOSE SPECIFIED CROSSOUT AND SPECIFY UNITS | DATE<br>Day Month Year<br>(22-27) |
| Creatinine (mg/100 ml)                                                  | (28-30)                           |
| Serum Calcium (mg/100 ml)                                               | (31-34)                           |
| Total Bilirubin (mg/100 ml)                                             | (35-38)                           |
| Alk. Phos. (units)                                                      | (39-44)                           |
| SGOT (units)                                                            | (45-47)*                          |

\*082  
(78-80)

| OTHER LABORATORY TEST(S) |                           |         |                        |                           |         |
|--------------------------|---------------------------|---------|------------------------|---------------------------|---------|
| DATE<br>Day Month Year   | SPECIFY TEST AND<br>UNITS | VALUE   | DATE<br>Day Month Year | SPECIFY TEST AND<br>UNITS | VALUE   |
| (72-77)                  | (34-36)                   | (40-50) | (78-81)                | (58-60)                   | (61-71) |
|                          |                           |         |                        |                           |         |
|                          |                           |         |                        |                           |         |

\*083  
(78-80)\*084  
(78-80)\*085  
(78-80)



PATIENT INITIALS \_\_\_\_\_ PATIENT NO. \_\_\_\_\_  
FIRST MIDDLE LAST

# CYANAMID CLINICAL RESEARCH

## MITOXANTRONE

### ADVANCED BREAST CANCER

**NOTE:**

THIS BOOKLET IS TO BE USED FOR ONE TREATMENT COURSE –  
 IF PATIENT IS TO RECEIVE SUBSEQUENT TREATMENT COURSES USE  
 ANOTHER BOOKLET LIKE THIS ONE. INDICATE TREATMENT COURSE BELOW:

**COURSE NUMBER:**

(Check one) 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ Other \_\_\_\_\_

**FOR LEDERLE USE ONLY**

D \_\_\_\_\_ P \_\_\_\_\_ T \_\_\_\_\_

**PATIENT STUDY IS:**

- ☐ Completed  
☐ Terminated  
☐ Ongoing

**CASE REPORT IS:**

- ☐ Original  
☐ Subsequent

## INSTRUCTIONS FOR COMPLETION OF THIS BOOKLET

1. This booklet is designed for on treatment data. For baseline data use the blue covered booklet.
2. Complete all questions. Leave dotted squares blank. If a value is "zero" enter a "0". Do not leave blank. If not done, enter "ND", or "Unknown".
3. Print all the information legibly using a black ballpoint pen only.
4. Use the outer cardboard flap to separate each triplicate set of pressure-sensitive paper, otherwise the next set will be marked.
5. When the booklet is completed, remove the pink copy only. Retain the pink copies in your files. Do not discard them.
6. To make corrections, crossout and initial. Do not erase or write over.
7. The principal investigator's signature must be entered on the last page of this booklet.

## NOTES

1. IF BONE LESIONS BEING FOLLOWED FOR RESPONSE, OBTAIN BONE X-RAY AT THE END OF EACH COURSE.
2. FOR UNIDIMENSIONAL DISEASE RECORD LONGEST DIAMETER ONLY. HEPATIC ENLARGEMENT WILL BE RECORDED AS THE OVERALL LIVER SIZE IN BOTH MID-CLAVICULAR LINES (MEASURED BELOW THE COSTAL MARGIN) AND THE MIDLINE. THE SUM OF THESE THREE MEASUREMENTS WILL BE RECORDED.

## DISTRIBUTION

WHITE COPY - CENTRAL RECORDS  
YELLOW COPY - DATA GROUP  
PINK COPY - INVESTIGATOR

## CYANAMID CLINICAL RESEARCH

Page 01

## MITOXANTRONE

INVESTIGATOR'S NAME .....

 PATIENTS INITIALS  
 First ☐ Middle ☐ Last ☐

PATIENT NUMBER

COURSE (check one)

 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐

Other .....

|                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Height<br><div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> | Weight Kg<br><div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> | BODY SURFACE AREA<br>(Max 2.0 m <sup>2</sup> )<br><div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## DETAILS OF STUDY COMBINATION CHEMOTHERAPY

## PROTOCOL DRUG (1)

NAME .....

ROUTE .....

| DATE ADMINISTERED                                                                                                                                                                                                                                                                            | SCHEDULED DOSE                                                                                                   | ACTUAL DOSE GIVEN                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Day      Month      Year                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                  |                                                                                                   |
| <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> | <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> mg/m <sup>2</sup> | <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> mg |
| <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> |                                                                                                                  | <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> mg |
| <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> |                                                                                                                  | <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> mg |
| <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> |                                                                                                                  | <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> mg |
| <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> |                                                                                                                  | <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> mg |

DOSAGE CHANGE FROM PROTOCOL <sup>▲</sup> 0 ☐ No      1 ☐ Increased      2 ☐ Decreased

REASON FOR DOSAGE CHANGE (Specify) .....

## PROTOCOL DRUG (2)

NAME .....

ROUTE .....

| DATE ADMINISTERED                                                                                                                                                                                                                                                                            | SCHEDULED DOSE                                                                                                   | ACTUAL DOSE GIVEN                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Day      Month      Year                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                  |                                                                                                   |
| <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> | <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> mg/m <sup>2</sup> | <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> mg |
| <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> |                                                                                                                  | <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> mg |
| <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> |                                                                                                                  | <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> mg |
| <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> |                                                                                                                  | <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> mg |
| <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> |                                                                                                                  | <div style="border: 1px solid black; width: 40px; height: 20px; display: inline-block;"></div> mg |

DOSAGE CHANGE FROM PROTOCOL <sup>▲</sup> 0 ☐ No      1 ☐ Increased      2 ☐ Decreased

REASON FOR DOSAGE CHANGE (Specify) .....

▲ If protocol specifies more than one dose of a drug during the course, any alteration in dosage during the course should be recorded

MITOXANTRONE

INVESTIGATOR'S NAME .....

PATIENT NUMBER .....

COURSE (check one)    1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐    Other: .....

DETAILS OF STUDY COMBINATION CHEMOTHERAPY (continued)

PROTOCOL DRUG (3)

|                                                                        |                      |                      |                                                                                  |  |                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------|
| NAME .....                                                             |                      |                      | ROUTE .....                                                                      |  |                                                                   |
| DATE ADMINISTERED                                                      |                      |                      | SCHEDULED DOSE                                                                   |  | ACTUAL DOSE GIVEN                                                 |
| Day                                                                    | Month                | Year                 |                                                                                  |  |                                                                   |
| <input type="text"/>                                                   | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/m <sup>2</sup> |  | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg |
| <input type="text"/>                                                   | <input type="text"/> | <input type="text"/> |                                                                                  |  | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg |
| <input type="text"/>                                                   | <input type="text"/> | <input type="text"/> |                                                                                  |  | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg |
| <input type="text"/>                                                   | <input type="text"/> | <input type="text"/> |                                                                                  |  | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg |
| <input type="text"/>                                                   | <input type="text"/> | <input type="text"/> |                                                                                  |  | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg |
| DOSAGE CHANGE FROM PROTOCOL <sup>▲</sup> 0 <input type="checkbox"/> No |                      |                      | 1 <input type="checkbox"/> Increased                                             |  | 2 <input type="checkbox"/> Decreased                              |
| REASON FOR DOSAGE CHANGE (Specify) .....                               |                      |                      |                                                                                  |  |                                                                   |

PROTOCOL DRUG (4)

|                                                                        |                      |                      |                                                                                  |  |                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------|
| NAME .....                                                             |                      |                      | ROUTE .....                                                                      |  |                                                                   |
| DATE ADMINISTERED                                                      |                      |                      | SCHEDULED DOSE                                                                   |  | ACTUAL DOSE GIVEN                                                 |
| Day                                                                    | Month                | Year                 |                                                                                  |  |                                                                   |
| <input type="text"/>                                                   | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/m <sup>2</sup> |  | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg |
| <input type="text"/>                                                   | <input type="text"/> | <input type="text"/> |                                                                                  |  | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg |
| <input type="text"/>                                                   | <input type="text"/> | <input type="text"/> |                                                                                  |  | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg |
| <input type="text"/>                                                   | <input type="text"/> | <input type="text"/> |                                                                                  |  | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg |
| <input type="text"/>                                                   | <input type="text"/> | <input type="text"/> |                                                                                  |  | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg |
| DOSAGE CHANGE FROM PROTOCOL <sup>▲</sup> 0 <input type="checkbox"/> No |                      |                      | 1 <input type="checkbox"/> Increased                                             |  | 2 <input type="checkbox"/> Decreased                              |
| REASON FOR DOSAGE CHANGE (Specify) .....                               |                      |                      |                                                                                  |  |                                                                   |

PROTOCOL DRUG (5)

|                                                                        |                      |                      |                                                                                  |  |                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------|
| NAME .....                                                             |                      |                      | ROUTE .....                                                                      |  |                                                                   |
| DATE ADMINISTERED                                                      |                      |                      | SCHEDULED DOSE                                                                   |  | ACTUAL DOSE GIVEN                                                 |
| Day                                                                    | Month                | Year                 |                                                                                  |  |                                                                   |
| <input type="text"/>                                                   | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/m <sup>2</sup> |  | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg |
| <input type="text"/>                                                   | <input type="text"/> | <input type="text"/> |                                                                                  |  | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg |
| <input type="text"/>                                                   | <input type="text"/> | <input type="text"/> |                                                                                  |  | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg |
| <input type="text"/>                                                   | <input type="text"/> | <input type="text"/> |                                                                                  |  | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg |
| <input type="text"/>                                                   | <input type="text"/> | <input type="text"/> |                                                                                  |  | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg |
| DOSAGE CHANGE FROM PROTOCOL <sup>▲</sup> 0 <input type="checkbox"/> No |                      |                      | 1 <input type="checkbox"/> Increased                                             |  | 2 <input type="checkbox"/> Decreased                              |
| REASON FOR DOSAGE CHANGE (Specify) .....                               |                      |                      |                                                                                  |  |                                                                   |

▲ If protocol specifies more than one dose of a drug during the course, any alteration in dosage during the course should be recorded

## CYANAMID CLINICAL RESEARCH

Page 03

## MITOXANTRONE

INVESTIGATOR'S NAME

PATIENT NUMBER

COURSE (check one)

1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ Other \_\_\_\_\_

## PHYSICAL EXAMINATION

1 ☐ Normal2 ☐ Abnormal

If abnormal, comment below (please print)

---



---



---



---

## CONCOMITANT MEDICATION

Did the patient receive additional medication during this treatment course?

0 ☐ No1 ☐ Yes

If "Yes" complete the following

| GENERIC NAME<br>(if known) | UNIT DOSE | FREQUENCY/<br>DAY | INDICATION | DATE STARTED <sup>▲</sup>                                     | DATE STOPPED <sup>▲▲</sup>                                    |
|----------------------------|-----------|-------------------|------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
|                            |           |                   |            | Day Month Year                                                | Day Month Year                                                |
|                            |           |                   |            | 1 <input type="checkbox"/> Continuing<br>[ ][ ] [ ][ ] [ ][ ] | 1 <input type="checkbox"/> Continuing<br>[ ][ ] [ ][ ] [ ][ ] |
|                            |           |                   |            | 1 <input type="checkbox"/> Continuing<br>[ ][ ] [ ][ ] [ ][ ] | 1 <input type="checkbox"/> Continuing<br>[ ][ ] [ ][ ] [ ][ ] |
|                            |           |                   |            | 1 <input type="checkbox"/> Continuing<br>[ ][ ] [ ][ ] [ ][ ] | 1 <input type="checkbox"/> Continuing<br>[ ][ ] [ ][ ] [ ][ ] |
|                            |           |                   |            | 1 <input type="checkbox"/> Continuing<br>[ ][ ] [ ][ ] [ ][ ] | 1 <input type="checkbox"/> Continuing<br>[ ][ ] [ ][ ] [ ][ ] |
|                            |           |                   |            | 1 <input type="checkbox"/> Continuing<br>[ ][ ] [ ][ ] [ ][ ] | 1 <input type="checkbox"/> Continuing<br>[ ][ ] [ ][ ] [ ][ ] |
|                            |           |                   |            | 1 <input type="checkbox"/> Continuing<br>[ ][ ] [ ][ ] [ ][ ] | 1 <input type="checkbox"/> Continuing<br>[ ][ ] [ ][ ] [ ][ ] |

▲ If medication is continuing from previous visit, check continuing box and leave month, day and year boxes blank.

▲▲ If medication is continuing into next period, check continuing box and leave month, day and year boxes blank

Did the patient receive a blood transfusion during this treatment course?

0 ☐ No1 ☐ Yes

If "Yes", please specify.

Day Month Year  
[ ][ ] [ ][ ] [ ][ ]

[ ][ ] [ ][ ] [ ][ ]

Number  
of  
Units  
☐☐

NATURE (e.g. packed cells)

---



---

## MITOXANTRONE

INVESTIGATOR'S NAME \_\_\_\_\_

PATIENT NUMBER ..

END OF COURSE (check one)

1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ Other \_\_\_\_\_

## ELECTROCARDIOGRAM DATA (Standard 12 Lead EKG)

| DATE                 |                      |                      | Normal            | Abnormal                   | If Abnormal (check one)    |                                                                                  |       |
|----------------------|----------------------|----------------------|-------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Day                  | Month                | Year                 |                   |                            | Same                       | Better                                                                           | Worse |
| <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | Electrocardiogram | 0 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> |       |

If Abnormal (Specify) (Please print) \_\_\_\_\_

## MUGA OR ECHOCARDIOGRAM DATA

| DATE                 |                      |                      | RESTING<br>EJECTION<br>FRACTION<br>(%)                           | Normal                     | Abnormal <sup>▲</sup>      | If Abnormal (check one)                                                          |        |       |
|----------------------|----------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------|-------|
| Day                  | Month                | Year                 |                                                                  |                            |                            | Same                                                                             | Better | Worse |
| <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> |        |       |

| VITAL SIGNS DURING MUGA OR ECHOCARDIOGRAM |  |                                           |                                             |
|-------------------------------------------|--|-------------------------------------------|---------------------------------------------|
| PULSE                                     |  | BLOOD PRESSURE                            |                                             |
|                                           |  | Systolic                                  | Diastolic                                   |
| <input type="text"/>                      |  | <input type="text"/> <input type="text"/> | / <input type="text"/> <input type="text"/> |

▲ If Abnormal (Specify) (Please print) \_\_\_\_\_

## SCAN OR X RAY DATA

| DATE                 |                      |                      | Specify Area | Normal                     | Abnormal <sup>▲</sup>      | If Abnormal (check one)                                                          |        |       |
|----------------------|----------------------|----------------------|--------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------|-------|
| Day                  | Month                | Year                 |              |                            |                            | Same                                                                             | Better | Worse |
| <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |              | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> |        |       |
| <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |              | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> |        |       |
| <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |              | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> |        |       |
| <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |              | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> |        |       |

▲ If Abnormal (Specify) (Please print) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

INVESTIGATOR'S NAME .....

PATIENT NUMBER .....

COURSE (check one)

1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐

Other .....

| HEMATOLOGY (Weekly)                                                     |                                             |                                             |                                             |                                             |                                             |                                             |                                                                |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                  | TEST DRUG RELATED | PATIENT OUTCOME |  |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|--|
| IF UNITS USED ARE OTHER THAN THOSE SPECIFIED CROSSOUT AND SPECIFY UNITS | DATE<br>Day Month Year                      | DATE<br>Day Month Year                      | DATE<br>Day Month Year                      | DATE<br>Day Month Year                      | DATE<br>Day Month Year                      | DATE<br>Day Month Year                      | Clinically Significant Change During or Post-therapy<br>NO YES | 1 = Definite<br>2 = Probable<br>3 = Possible<br>4 = Remission<br>5 = Definitely Not | 1 - Responded - No Residual Effect<br>2 - Change in Lab Values Still Present - No Treatment<br>3 - Present, Being Treated<br>4 - Residual Effect<br>5 - Present, No Treatment<br>6 - Present, Being Treated<br>7 - Lost to Follow-up<br>8 - Died |                   |                 |  |
| Hemoglobin (g/100 ml)                                                   | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                                                            | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                         |                   |                 |  |
| Hematocrit (%)                                                          | <input type="text"/>                        | <input type="text"/>                        | <input type="text"/>                        | <input type="text"/>                        | <input type="text"/>                        | <input type="text"/>                        | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                                                            | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                         |                   |                 |  |
| Platelet (µl = 1000)                                                    | <input type="text"/>                        | <input type="text"/>                        | <input type="text"/>                        | <input type="text"/>                        | <input type="text"/>                        | <input type="text"/>                        | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                                                            | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                         |                   |                 |  |
| WBC (µl = 1000)                                                         | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                                                            | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                         |                   |                 |  |
| Lymphocytes (%)                                                         | <input type="text"/>                        | <input type="text"/>                        | <input type="text"/>                        | <input type="text"/>                        | <input type="text"/>                        | <input type="text"/>                        | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                                                            | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                         |                   |                 |  |
| Neutrophils (%)                                                         | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                                                            | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                         |                   |                 |  |
| Eosinophils (%)                                                         | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                                                            | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                         |                   |                 |  |
| Monocytes (%)                                                           | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                                                            | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                         |                   |                 |  |
| Basophils (%)                                                           | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                                                            | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                         |                   |                 |  |
| Blasts (%)                                                              | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="text"/> · <input type="text"/> | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                                                            | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                         |                   |                 |  |
| Other cells (Specify)                                                   | <input type="text"/>                        | <input type="text"/>                        | <input type="text"/>                        | <input type="text"/>                        | <input type="text"/>                        | <input type="text"/>                        | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/>                                                            | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                         |                   |                 |  |

All "Yes" completes the test drug related and patient outcome columns

## CYANAMID CLINICAL RESEARCH

Page 06

## MITOXANTRONE

INVESTIGATOR'S NAME .....

PATIENT NUMBER .....

END OF COURSE (check one)

1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐

Other .....

| BLOOD CHEMISTRY                                                                  |                                                                                                                                                                   |                                                                                                            |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IF UNITS USED ARE<br>OTHER THAN THOSE<br>SPECIFIED CROSSOUT<br>AND SPECIFY UNITS | DATE<br><br>Day    Month    Year<br><input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | CLINICALLY<br>SIGNIFICANT<br>ADVERSE<br>CHANGES<br>DURING OR<br>POST-THERAPY<br><br>NO    YES <sup>▲</sup> | TEST<br>DRUG<br>RELATED<br><br>1 = Definite<br>2 = Probable<br>3 = Possible<br>4 = Remote<br>5 = Definitely<br>Not | PATIENT OUTCOME<br><br>1 = Recovered - No Residual<br>Effects<br>2 = Change in Lab Value Still<br>Present - No Treatment<br>3 = Change in Lab Value Still<br>Present - Being Treated<br>4 = Residual Effects Present -<br>No Treatment<br>5 = Residual Effects Present -<br>Being Treated<br>6 = Lost to Follow-Up<br>7 = Other .....<br>8 = Died |
|                                                                                  |                                                                                                                                                                   |                                                                                                            |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Serum Calcium<br>(mg/100 ml)                                                     | <input type="text"/> <input type="text"/> · <input type="text"/>                                                                                                  | 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/>                                                      | <input type="checkbox"/>                                                                                           | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Total Bilirubin<br>(mg/100 ml)                                                   | <input type="text"/> <input type="text"/> · <input type="text"/>                                                                                                  | 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/>                                                      | <input type="checkbox"/>                                                                                           | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Alk. Phos. (units)                                                               | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> · <input type="text"/>                                                        | 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/>                                                      | <input type="checkbox"/>                                                                                           | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| SGOT (units)                                                                     | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>                                                                                                    | 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/>                                                      | <input type="checkbox"/>                                                                                           | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

▲ If "Yes", complete the Test Drug Related and Patient Outcome columns.

## CYANAMID CLINICAL RESEARCH

Page 07

## MITOXANTRONE

INVESTIGATOR'S NAME .....

PATIENT NUMBER .....

COURSE (check one)

1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ Other .....

| OTHER LABORATORY TESTS                                                                                                        |                        |       |                                                               |                            |                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------|---------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DATE                                                                                                                          | SPECIFY TEST AND UNITS | VALUE | CLINICALLY SIGNIFICANT ADVERSE CHANGES DURING OR POST-THERAPY |                            | TEST DRUG RELATED                                                                | PATIENT OUTCOME                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Day Month Year                                                                                                                | (Please Print)         |       | NO                                                            | YES <sup>▲</sup>           | 1 = Definite<br>2 = Probable<br>3 = Possible<br>4 = Remote<br>5 = Definitely Not | 1 = Recovered - No Residual Effects<br>2 = Change in Lab Value Still Present - No Treatment<br>3 = Change in Lab Value Still Present - Being Treated<br>4 = Residual Effects Present - No Treatment<br>5 = Residual Effects Present - Being Treated<br>6 = Lost to Follow-Up<br>7 = Other .....<br>8 = Died |
| <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |                        |       | 0 <input type="checkbox"/>                                    | 1 <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                                         | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |                        |       | 0 <input type="checkbox"/>                                    | 1 <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                                         | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |                        |       | 0 <input type="checkbox"/>                                    | 1 <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                                         | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |                        |       | 0 <input type="checkbox"/>                                    | 1 <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                                         | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |                        |       | 0 <input type="checkbox"/>                                    | 1 <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                                         | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |                        |       | 0 <input type="checkbox"/>                                    | 1 <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                                         | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |                        |       | 0 <input type="checkbox"/>                                    | 1 <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                                         | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |                        |       | 0 <input type="checkbox"/>                                    | 1 <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                                         | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

<sup>▲</sup> If "Yes", complete the Test Drug Related and Patient Outcome columns

INVESTIGATOR'S NAME

COURSE (check one)

1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ Other \_\_\_\_\_

PATIENT NUMBER

## TOXICITY GRADE

Quantity According to Definitions in

## Protocol

**RATING ▲**  
**SCALE**

| GENITOURINARY        | HEPATIC | GASTROINTESTINAL | SKIN |                     |
|----------------------|---------|------------------|------|---------------------|
| BUN                  |         |                  |      | Functional Capacity |
| Creatinine           |         |                  |      | Allergy             |
| Creatinine Clearance |         |                  |      | Allopics            |
| Bladder              |         |                  |      | Chronic             |
| SGOT                 |         |                  |      | Acute               |
| SGPT                 |         |                  |      | CNS                 |
| Bilirubin            |         |                  |      | Neuronal Nerves     |
| Stomach              |         |                  |      | Neurovascular       |
|                      |         |                  |      | Cardiac             |
|                      |         |                  |      | Pulmonary           |
|                      |         |                  |      | Nausea & Vomiting   |
|                      |         |                  |      | Diarrhea            |
|                      |         |                  |      | Constipation        |
|                      |         |                  |      | Abdominal Pain      |

A If non-toleratory toxicity grade in above table  $\geq 1$ , or any other adverse experience noted, list details below

|                              | ADVERSE EXPERIENCES                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                           | SEVERITY                                                  | DRUG RELATED                                                                     | ACTION TAKEN                                          | PATIENT OUTCOME                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                              | Date Started                                                                                               | DURATION                                                                                                                                                                                                                                                                                   | No Yes                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                           |                                                                                  |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| LIST NON-LABORATORY SYMPTOMS | Complete one line for each sign or symptom; if a reaction recurs, record each episode as a separate entry. | If Adverse Experience is continuing from previous visit check continuing box and leave other boxes below blank.<br>Day Month Year<br><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | If Adverse Experience is still present check continuing box and leave other boxes below blank.<br>Days Hours Min<br><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | 1 = Mild<br>2 = Moderate<br>3 = Severe<br>4 = Life threat | 1 = Definite<br>2 = Probable<br>3 = Possible<br>4 = Remote<br>5 = Definitely Not | 1 = "Yes" - give details on Page 11<br>No Yes         | 1 = Recovered No Residual Effects<br>2 = Adverse Experience Still Present No Treatment Necessary<br>3 = Adverse Experience Still Present Some Treatment Needed<br>4 = Residual Effect Present No Treatment<br>5 = Residual Effect Present Some Treatment Needed<br>6 = Lost to Follow-Up<br>9 = Died |
|                              |                                                                                                            | 1 □ Continuing<br><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>                                                                                                                    | 1 □ Continuing<br><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>                                                                                                   | <input type="checkbox"/>                                  | <input type="checkbox"/>                                                         | 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                              |                                                                                                            | 1 □ Continuing<br><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>                                                                                                                    | 1 □ Continuing<br><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>                                                                                                   | <input type="checkbox"/>                                  | <input type="checkbox"/>                                                         | 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                              |                                                                                                            | 1 □ Continuing<br><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>                                                                                                                    | 1 □ Continuing<br><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>                                                                                                   | <input type="checkbox"/>                                  | <input type="checkbox"/>                                                         | 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                              |                                                                                                            | 1 □ Continuing<br><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>                                                                                                                    | 1 □ Continuing<br><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>                                                                                                   | <input type="checkbox"/>                                  | <input type="checkbox"/>                                                         | 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                              |                                                                                                            | 1 □ Continuing<br><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>                                                                                                                    | 1 □ Continuing<br><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>                                                                                                   | <input type="checkbox"/>                                  | <input type="checkbox"/>                                                         | 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                             |

## CYANAMID CLINICAL RESEARCH

Page 09

## MITOXANTRONE

INVESTIGATOR'S NAME \_\_\_\_\_

 DATE OF INTERVIEW      Day      Month      Year  
       

PATIENT NUMBER \_\_\_\_\_

END OF COURSE (check one)

☐ 1   ☐ 2   ☐ 3   ☐ 4   ☐ 5   ☐ 6   ☐ 7   ☐ 8

Other \_\_\_\_\_

| MEASURABLE LESIONS FOLLOWED: (Please enter in the same order as baseline book)                                                |                           |                                                                                           |                         |                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------|
| DATE<br>Day Month Year                                                                                                        | DISEASE SITE(S) (Specify) | SIZE (cm)<br>Longest Diameter      Perpendicular at Widest Point                          | Method of Measurement ▲ | Response to Therapy ▲▲ |
| <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |                           | <input type="text"/> - <input type="text"/> × <input type="text"/> - <input type="text"/> | <input type="text"/>    | <input type="text"/>   |
| <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |                           | <input type="text"/> - <input type="text"/> × <input type="text"/> - <input type="text"/> | <input type="text"/>    | <input type="text"/>   |
| <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |                           | <input type="text"/> - <input type="text"/> × <input type="text"/> - <input type="text"/> | <input type="text"/>    | <input type="text"/>   |
| <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |                           | <input type="text"/> - <input type="text"/> × <input type="text"/> - <input type="text"/> | <input type="text"/>    | <input type="text"/>   |
| <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |                           | <input type="text"/> - <input type="text"/> × <input type="text"/> - <input type="text"/> | <input type="text"/>    | <input type="text"/>   |

▲ 1 = Physical    2 = Biopsy    3 = X-Ray    4 = Scan    5 = Girth    7 = Non-measurable    8 = Other    9 = Unknown

| LIVER MEASURED BY PHYSICAL EXAMINATION†                                                                                       |                                             |                                             |                                             |                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------|
| DATE<br>Day Month Year                                                                                                        | 8 cm to right of Midclavicular Line         | Size (cm) Midline                           | 8 cm to left of Midclavicular Line          | Response to Therapy ▲▲ |
| <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="text"/> - <input type="text"/> | <input type="text"/> - <input type="text"/> | <input type="text"/> - <input type="text"/> | <input type="text"/>   |

† Hepatic enlargement will be recorded as the overall liver size in both mid-clavicular lines (measured below the costal margin) and the midline.

| EVALUABLE BUT NON-MEASURABLE DISEASE (Please enter in the same order as baseline book)                                        |                           |                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------|
| DATE<br>Day Month Year                                                                                                        | DISEASE SITE(S) (Specify) | Response to Therapy ▲▲ |
| <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |                           | <input type="text"/>   |
| <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |                           | <input type="text"/>   |
| <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |                           | <input type="text"/>   |

| PERFORMANCE STATUS                                                                                                            |                      |  |  |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--|--|--|
| DATE<br>Day Month Year                                                                                                        | STATUS (0-5)         |  |  |  |
| <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="text"/> |  |  |  |

|                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------|
| Appearance of any new lesions?                                    |
| 0 <input type="checkbox"/> No      1 <input type="checkbox"/> Yes |
| If "Yes" specify:                                                 |
| _____                                                             |

▲▲ 1 = Eliminated    2 = Decreased    3 = Same    4 = Increased    9 = Not Applicable

## MITOXANTRONE

INVESTIGATOR'S NAME .....

DATE OF INTERVIEW

Day Month Year

PATIENT NUMBER .....

END OF COURSE (check one)

1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ Other \_\_\_\_\_

## END OF COURSE SUMMARY

## SUBJECTIVE RESPONSE (check one)

- 1 ☐ Good                      4 ☐ Worse
- 2 ☐ Fair                      9 ☐ Not Evaluable
- 3 ☐ No Change

## OBJECTIVE RESPONSE

- 1 ☐ Complete                      Increasing Disease
- 2 ☐ Partial                      4 ☐ Progression
- 3 ☐ Stable disease                      5 ☐ Relapse
- 9 ☐ Not Evaluable
- (Specify Reason) .....

DURATION OF OBJECTIVE RESPONSE  
(If Applicable)

FROM                      TO                      OR                      Response is Continuing

Day Month Year      Day Month Year      ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

## WILL THE PATIENT

- 1 ☐ Continue this regimen ?
- 2 ☐ Be removed from study ?

Has patient completed the Priestman and Baum Quality of Life Self-Assessment form ?

0 ☐ No                      1 ☐ Yes

If "Yes" please attach.

## OFF STUDY SUMMARY (Complete this Section for Final Course Only)

Did the patient complete at least 2 courses of drug therapy ?                      0 ☐ No    1 ☐ Yes

## WHAT WAS THE REASON FOR TERMINATION ?

## DATE OFF STUDY

Day Month Year

- 1 ☐ Death
- 2 ☐ Unacceptable toxicity
- 3 ☐ Patient refused to continue
- 4 ☐ Patient lost to follow-up
- 5 ☐ Disease progression
- 6 ☐ Cumulative ADRIAMYCIN™  $\geq 450$  mg/m<sup>2</sup>
- 9 ☐ Other (comment) .....

## SURVIVAL STATUS

Is the patient still alive ?

0 ☐ No    1 ☐ Yes    If "No", complete Death Summary below:

## DEATH SUMMARY

## DATE OF DEATH

Day Month Year

## WAS AN AUTOPSY DONE ??

0 ☐ No    1 ☐ Yes

If "Yes", append report

## CAUSE OF DEATH:

- 1 ☐ Disease progression
- 2 ☐ Study drug(s)
- 3 ☐ Infection
- 8 ☐ Other (comment) .....
- 9 ☐ Unknown

## CYANAMID CLINICAL RESEARCH

Page 11

## MITOXANTRONE

INVESTIGATOR'S NAME .....

PATIENT NUMBER .....

COURSE (check one)

1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐

Other .....

| ADDITIONAL COMMENTS DURING COURSE |                         |
|-----------------------------------|-------------------------|
| DATE                              | <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> |
| DATE                              | <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> |
| DATE                              | <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> |
| DATE                              | <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> |
| DATE                              | <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> |

## INVESTIGATOR NOTE:

I HAVE REVIEWED THE CASE REPORT IN ITS ENTIRETY; IT ADEQUATELY REFLECTS  
THE MEDICAL RECORD INCLUDING LABORATORY AND TEST DATA

---

Investigator's Signature

---

Date

## 6. Literatur

- 1 Alberts, D. S., Y. M. Peng, S. Leigh et al.  
Disposition of mitoxantrone in patients. Cancer Treatment Reviews 10, Suppl. B: 23-27, 1983
  
- 2 Allegra, J. C., T. Woodcock, S. Woolf et al.  
A randomized trial comparing mitoxantrone with doxorubicin in patients with stage IV breast cancer. Invest. New Drugs 3, 153-161, 1985
  
- 3 Anderson, K. C., M. B. Garnick, M. W. Meshad et al.  
Phase I trial of mitoxantrone by 24-hour continuous infusion. Cancer Treatment Reports 67, No. 5, 1983
  
- 4 Bailey, M., D. Raghavan, A. Shorthouse  
The response to chemotherapy of human breast tumour xenografts. Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 21: 265, 1980
  
- 5 Bennett, J. M., P. Byrne, A. Desai et al.  
A randomized multicenter trial of cyclophosphamide,  
novantrone<sup>R</sup> and 5-fluorouracil (CNF) versus cyclophosphamide, adriamycin and 5-fluorouracil (CAF) in patients with metastatic breast cancer. Invest. New Drugs 3: 179-185, 1985

- 6 Billingham, M. E., J. W. Mason, M. R. Bristow, J. R. Daniels  
Anthracycline cardiomyopathie monitored by morphologic changes. Cancer Treat. Rep. 62: 865-872, 1978
  
- 7 Billingham, M. E.  
Mitoxantrone cardiotoxicity in humans: an endomyocardial biopsy assessment. In J. F. Smyth (Hrsg.), A comprehensive guide to the therapeutic use of novantrone<sup>R</sup>, Pharmaceutical: 57-64, 1984
  
- 8 Bodey, G. P., M. Valdivieso, H. Y. Yap et al.  
Early clinical trials of mitoxantrone. In M. Rozenzweig, D. D. Von Hoff, M. J. Staquet (Hrsg.), New Anticancer Drugs: Mitoxantrone and Bisantrone: 103-114, Raven Press, New York, 1983
  
- 9 Cheng, C. C., G. Zbinden, R. K.-Y. Zee-Cheng  
Comparison of antineoplastic activity of aminoethylaminoanthraquinones and anthracycline antibiotics. J. Pharm. Sci. 68: 393-396, 1979
  
- 10 Cohen, L. F., D. L. Glaubiger, H. E. Kann et al.  
Protein associated DNA single strand breaks and cytotoxicity of dihydroxyanthracenedione (DHAD); NSC 301739, in mouse L1210 leukemia cells. Proc. AACR 21: 277, 1980

- 11 Cowan, J. D., G. Clark, D. D. Von Hoff  
Activity of mitoxantrone and bisantrene in a human tumor cloning system. In M. Rozenzweig, D. D. Von Hoff, M. J. Staquet (Hrsg.), New Anticancer Drugs: Mitoxantrone and Bisantrene: 39-46, Raven Press, New York, 1983
  
- 12 Cowan, J. D., D. D. Von Hoff, G. M. Clark  
Comparative cytotoxicity of adriamycin, mitoxantrone and bisantrene as measured by a human tumor cloning system. Invest. New Drugs 1: 139-144, 1983
  
- 13 Cowan, J. D., C. K. Osborne, J. A. Neidhart et al.  
A randomized trial of doxorubicin, mitoxantrone and bisantrene in advanced breast cancer (A South West Oncology Group Study). Invest. New Drugs 3: 149-152, 1985
  
- 14 Dalton, W. S., D. S. Alberts  
Physiologic disposition and phase I studies of mitoxantrone. In J. F. Smyth (Hrsg.), A comprehensive guide to the therapeutic use of novantrone<sup>R</sup>, Pharmanual: 75-86, 1984
  
- 15 Doroshow, J. H.  
City of Hope National Medical Center, Durate, Calif..  
Klin. Dokumentation, Lederle
  
- 16 Doroshow, J. H., Y. Locker, C. E. Meyers  
Encymatic defences of the mouse heart against reactive oxygen metabolites. J. Clin. Invest. 65: 128-135, 1980

- 17 Double, J. C., J. R. Brown  
Evaluation of the binding of some substituted anthraquinones and naphthanthracenequinones to DNA. J. Pharm. Pharmacol. 28: 166-169, 1976
  
- 18 Dukart, G.  
Cardiac events in patients receiving mitoxantrone. In J. F. Smyth (Hrsg.), A comprehensive guide to the therapeutic use of novantrone<sup>R</sup>, Pharmanual: 65-74, 1984
  
- 19 Durr, F. E., R. E. Wallace, R. V. Citarella  
Molecular and biochemical pharmacology of mitoxantrone. Cancer Treat. Rev. 10, Suppl. B: 3-11, 1983
  
- 20 Durr, F. E.  
Preclinical studies with mitoxantrone. In J. F. Smyth (Hrsg.), A comprehensive guide to the therapeutic use of novantrone<sup>R</sup>, Pharmanual: 1-24, 1984
  
- 21 Ehninger, G., B. Proksch, F. Hartmann et al.  
Mitoxantrone metabolism in the isolated perfused rat liver. Proc. 12th Int. Congr. Chemoth., Current Chemoth. Immunoth. 2: 1362-1363, 1981
  
- 22 Ehninger, G., B. Proksch, G. Heinzel, D. L. Woodward  
Pharmakokinetik und Metabolismus von Mitoxantron. FAC 4-2: 361-368, 1985

- 23 Ehninger, G., K. H. Weible, E. Weidemann, H. D. Waller  
Mitoxantron in der Behandlung von Patienten mit metasta-  
sierendem Mammakarzinom. FAC 4-2: 369-378, 1985
  
- 24 Foye, W. O., O. P. A. Vajragupta, S. K. Sengupta  
DNA-binding specificity and RNA polymerase inhibitory  
activity of bis (aminoalkyl) anthraquinones and bis  
(methylthio) vinylquinone iodides. J. Pharm. Sci. 71:  
253-257, 1982
  
- 25 Fujimoto, S., M. Ogawa  
Antitumor activity of mitoxantrone against murine ex-  
perimental tumors: Comparative analysis against various  
antitumor antibiotics. Cancer Chemother. Pharmacol. 8:  
157-162, 1982
  
- 26 Grüner, A., W. Ingenhag, J. Clark  
Mitoxantron - Klinische Pharmakologie, Untersuchungen  
und Analysen zur Verträglichkeit. FAC 4-2: 387-399, 1985
  
- 27 Hamburger, A. W., S. E. Salmon  
Primary bioassay of human tumor stem cells. Science 197:  
461-463, 1977
  
- 28 Hamburger, A. W., S. E. Salmon  
Primary bioassay of human myeloma stem cells. J. Clin.  
Invest. 60: 846-854, 1977

- 29 Holmes, F., H. Yap, A. Buzdar et al.  
Sequential chemotherapy with mitoxantrone (M), cyclophosphamide (C), and fluorouracil (F) followed by doxorubicin (D) and vinblastine (V) in advanced breast cancer an update. Proc. ASCO 3, C-485, 1984
- 30 Inoue, K., S. Fujimoto, M. Ogawa  
Antitumor efficacy of seventeen anticancer drugs in human breast cancer xenograft (MX-1) transplanted in nude mice. Cancer Chemother. Pharmacol. 10: 182-186, 1983
- 31 James, V., F. Chiccarelli, W. Dougherty et al.  
Preclinical toxicology studies on mitoxantrone and bisantrene. In M. Rozencweig, D. D. Von Hoff, M. J. Staquet (Hrsg.), New Anticancer Drugs: Mitoxantrone and Bisantrene: 47-69, Raven Press, New York, 1983
- 32 Johnson, R. K., M. G. Broome, W. S. Howard et al.  
Experimental therapeutic and biochemical studies of anthracenedione derivatives. In M. Rozencweig, D. D. Von Hoff, M. J. Staquet (Hrsg.), New Anticancer Drugs: Mitoxantrone and Bisantrene: 1-28, Raven Press, New York, 1983

- 33 Kharasch, E. D., R. F. Novak  
Inhibition of adriamycin-stimulated microsomal lipid peroxidation by mitoxantrone and ametantrone, two new anthracenedione antineoplastic agents. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 108: 1346-1352, 1982
- 34 Knight, W. A., D. D. Von Hoff, J. A. Neidhart et al.  
Mitoxantrone in advanced breast cancer: A phase II trial of the Southwest Oncology Group. *Invest. New Drugs* 1: 181-184, 1983
- 35 Landys, K., S. Borgström, T. Andersson, H. Noppa  
Mitoxantrone as first-line treatment of advanced breast cancer. *Invest. New Drugs* 3: 133-137, 1985
- 36 Levin, M., K. Pandya, J. Khandekar et al.  
ECOG trials of mitoxantrone (DHAD) in advanced breast cancer. *Proc. ASCO*, C-397, 1983
- 37 Lu, K., N. Savaraj, T. L. Loo  
Pharmakokinetic studies of mitoxantrone. In M. Rozen-cweig, D. D. Von Hoff, M. J. Staquet (Hrsg.), *New Anticancer Drugs: Mitoxantrone and Bisantrone*: 71-84, Raven Press, New York, 1983
- 38 Metz, R., M. Delgado, R. Keiling et al.  
Mitoxantrone combined to vincristine, cyclophosphamide and fluorouracil in advanced breast cancer. *Invest. New Drugs* 3: 163-166, 1985

- 39 Meyers, C. E., W. P. McGuire, R. H. Liss et al.  
Adriamycin: The role of lipid peroxidation in cardiac toxicity and tumor response. *Science* 197: 165-167, 1977
- 40 Mimnaugh, E. G., M. A. Trush, E. Ginsburg, T. E. Gram  
Differential effects of anthracycline drugs on rat heart and liver microsomal reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-dependent lipid peroxidation. *Cancer Res.* 42: 3574-3582, 1982
- 41 Mouridsen, H. T., M. Cornbleet, R. Stuart-Harris et al.  
Mitoxantrone as first-line chemotherapy in advanced breast cancer: Results of a collaborative European study. *Invest. New Drugs* 3: 139-148, 1985
- 42 Müllerleile, U.  
Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms mit Mitoxantron - eine Übersicht. *FAC* 4-2: 417-427, 1985
- 43 Neidhart, J. A., D. Gochnor, R. W. Roach et al.  
Mitoxantrone versus doxorubicin in advanced breast cancer: A randomized cross-over trial. *Cancer Treat. Rev.* 10, Suppl. B: 41-46, 1983
- 44 Ogawa, M., T. Saito, A. Wakui et al.  
Phase I study of a new anthraquinone derivative, mitoxantrone. In M. Rozenzweig, D. D. Von Hoff, M. J. Staquet (Hrsg.), *New Anticancer Drugs: Mitoxantrone and Bisantrone*: 85-91, Raven Press, New York, 1983

- 45 Osieka, R., C. G. Schmidt  
Allgemeine Chemotherapie. In R. Gross, C. G. Schmidt  
(Hrsg.), Klinische Onkologie: 18.35-18.36, New York,  
1985
- 46 Periti, P., G. Robustelli della Cuna, F. Pannuti et al.  
First-line combination chemotherapy with mitoxantrone  
and cyclophosphamide in advanced breast cancer. Invest.  
New Drugs 3: 167-171, 1985
- 47 Possinger, K., B. Thaller, L. Jaspers et al.  
Kombinationschemotherapie mit Vincristin, Mitoxantron  
und Cyclophosphamid (VMC) als erste zytostatische Be-  
handlungsmaßnahme bei Patientinnen mit metastasiertem  
Mammakarzinom. FAC 4-2: 429-436, 1985
- 48 Possinger, K.  
Anthrazykline. In D. Huhn (Hrsg.), Zytostatikatherapie  
maligner Erkrankungen: 30-34, Stuttgart, 1986
- 49 Priestman, T. J., M. Baum  
Evaluation of quality of life in patients receiving  
treatment for advanced breast cancer. Lancet I: 899-901,  
1976
- 50 Raghavan, D., J. Bishop, G. Mann et al.  
Phase II study of mitoxantrone (NSC 301739). AACR  
Abstracts, 554, 1983

- 51 Rogers, K. E., E. A. Forssen, Z. A. Tökles  
Alternative methods of drug delivery. In F. N. Muggia,  
S. K. Carter, C. W. Young (Hrsg.), Anthracycline anti-  
biotics in cancer therapy. Martinus Nijoff, The Hague,  
1982
- 52 Salmon, S. E., S. E. Jones  
Untersuchung der Kombination Adriamycin und Cyclophos-  
phamid (allein oder mit anderen Substanzen) zur Be-  
handlung des Mammakarzinoms. Onkologie Vol. 2: 45-52,  
1979
- 53 Salmon, S. E., F. L. Meyskens Jr., D. S. Alberts et al.  
New drugs in ovarian cancer and malignant melanoma: In  
vitro phase II screening with the human tumor stem cell  
assay. Cancer Treat. Rep. 65: 299-312, 1981
- 54 Salmon, S. E., F. L. Meyskens Jr., D. S. Alberts et al.  
Update on in vitro testing of new drugs in ovarian  
cancer and melanoma. Cancer Treat. Rep. 65: 532-533,  
1981
- 55 Schabel Jr., F. M., T. H. Corbett, D. P. Griswold et al.  
Therapeutic activity of mitoxantrone and ametantrone  
against murine tumors. Cancer Treat. Rev. 10, Suppl. B:  
13-21, 1983

- 56 Sinha, B. K., A. G. Motten, H. W. Hanck

The electrochemical reduction of 1,4-bis[2[(2-hydroxy-ethyl)-amino]ethylamino]anthracenedione and Daunomycin: Biochemical significance in superoxide formation. Chem. Biol. Interaction 43: 371-377, 1983

- 57 Smalley, R., R. Gams

Phase II study of mitoxantrone in patients with metastatic breast carcinoma: A Southeastern Cancer Study Group Project. Cancer Treat. Rep. 67, No. 11: 1039-1040, 1983

- 58 Stewart, D., J. Maroun, W. Hirte et al.

A randomized comparison of mitoxantrone (M) versus adriamycin (A) combined with cyclophosphamide (C) and 5-fluorouracil (F) as front-line chemotherapy of advanced breast cancer. Proc. ASCO 3, C-464, 1984

- 59 Stewart, D., J. A. Maroun, W. Hirte et al.

A randomized comparison of cyclophosphamide-mitoxantrone-5-fluorouracil v cyclophosphamide-doxorubicin-5-fluorouracil in advanced breast cancer: Preliminary observations. Seminars in Oncology 11, No. 3, Suppl. 1: 23-27, 1984

- 60 Su, R. T.

Effect of 1,4-dihydroxy-5,8-bis(2-(2-hydroxyethylamino)-ethylamino)-9,10-anthracenedione (dihydroxyanthraquinone) on the replication of Simian virus 40 chromosome. Biochem. Biophys. R. 103: 249-255, 1981

- 61 Traganos, F., D. P. Evenson, L. Staiano-Coico et al.  
Action of dihydroxyanthraquinone on cell cycle progression and survival of a variety of cultured mammalian cells. *Cancer Res.* 40: 671-681, 1980
- 62 van Dam, F. S., C. A. Linssen, A. L. Couzijn  
Evaluating "quality of life" in cancer clinical trials. In M. E. Buyse, M. J. Staquet, R. J. Sylvester (Hrsg.), *Cancer clinical trials: Methods and practice*: 26-43, Oxford University Press, 1984
- 63 Van Echo, D. A., M. Y. Whitacre, J. Aisner, P. H. Wiernik  
Phase I trial of dihydroxyanthracenedione. *Cancer Treat. Rep.* 65, No. 9-10: 831-834, 1981
- 64 Von Hoff, D. D., E. Pollard, J. Kuhn et al.  
Phase I clinical investigation of 1,4-dihydroxy-5,8-bis[[[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]amino]]-9,10-anthracenedione dihydrochloride (NSC 301739), a new anthracenedione. *Cancer Res.* 40: 1516-1518, 1980
- 65 Von Hoff, D. D., C. A. Coltman Jr., B. Forseth  
Activity of mitoxantrone in a human tumor cloning system. *Cancer Res.* 41: 1853-1855, 1981
- 66 Wallace, R. E., K. C. Murdock, R. B. Angier, F. E. Durr  
Activity of a novel anthracenedione, 1,4-dihydroxy-5,8-bis[[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]amino]-9,10-anthracenedione dihydrochloride, against experimental tumors in mice. *Cancer Res.* 39: 1570-1574, 1979

- 67 Wilson, K. S., H. Paterson  
Single agent mitoxantrone as first-line chemotherapy in  
advanced breast cancer. Proc. ASCO, C-459, 1984
- 68 World Health Organization  
WHO handbook for reporting results of cancer treatment.  
WHO, Geneva, 1979
- 69 Zee-Cheng, R. K. Y., C. C. Cheng  
Anthraquinone anticancer agents. Drugs of the Future 8,  
No. 3: 229-249, 1983

## Lebenslauf

### Angaben zur Person

|                     |                          |
|---------------------|--------------------------|
| Name                | Beate Elisabeth Thaller  |
| Geburtstag und ort  | 20.07.1960 in Ingolstadt |
| Vater               | Paul Thaller             |
| Mutter              | Anneliese Thaller        |
| Familienstand       | ledig                    |
| Staatsangehörigkeit | deutsch                  |

### Ausbildungsdaten

|         |           |                                                               |
|---------|-----------|---------------------------------------------------------------|
| Schule  | 1966 1971 | Volksschule in Ingolstadt                                     |
|         | 1971 1980 | Katharinen Gymnasium Ingolstadt                               |
|         | Juni 1980 | Abitur                                                        |
| Studium | 1980 1986 | Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München |

### Examina

|         |      |                                          |
|---------|------|------------------------------------------|
| August  | 1982 | Ärztliche Vorprüfung                     |
| August  | 1983 | Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  |
| August  | 1985 | Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| Oktober | 1986 | Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |

### Praktisches Jahr

|       |      |                                                                               |
|-------|------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 10/85 | 2/86 | Radiologische Klinik, Klinikum Großhadern                                     |
| 2/86  | 9/86 | Medizinische Klinik I, Chirurgische<br>Kliniken I und II, Klinikum Ingolstadt |

Approbation 13.11.1986

Beruf            Januar 1987 Urologische Klinik, Klinikum Ingolstadt  
Februar 1987 Medizinisches Schulzentrum Ingolstadt  
März - Juni    Kreiskrankenhaus Kösching,  
                 Innere Abteilung  
ab Juli 1987 Medizinische Klinik I,  
                 Klinikum Ingolstadt





